



PCT

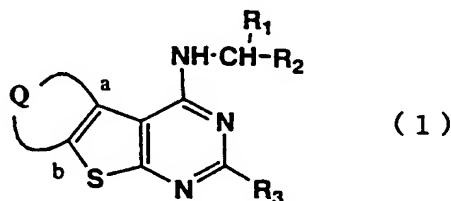
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

| | | | |
|---|--|--|-------------------------------------|
| (51) 国際特許分類7 C07D 495/04, 495/14 // A61K 31/519, A61P 43/00, 9/08 | | A1 | (11) 国際公開番号 WO00/59912 |
| | | | (43) 国際公開日 2000年10月12日(12.10.00) |
| (21) 国際出願番号 PCT/JP00/01957 | | (74) 代理人 東海裕作, 外(TOKAI, Yusaku et al.) 〒100-8165 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 日本曹達株式会社内 Tokyo, (JP) | |
| (22) 国際出願日 2000年3月29日(29.03.00) | | | |
| (30) 優先権データ 特願平11/87547 1999年3月30日(30.03.99) JP 特願平11/102287 1999年4月9日(09.04.99) JP | | | |
| (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 日本曹達株式会社(NIPPON SODA CO., LTD.)(JP/JP) 〒100-8165 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 Tokyo, (JP) | | (81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) | |
| (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてののみ) 山田裕一(YAMADA, Hirokazu)(JP/JP) 梅田信広(UMEDA, Nobuhiro)(JP/JP) 内田誠一(UCHIDA, Seiichi)(JP/JP) 椎木康介(SHIINOKI, Yasuyuki)(JP/JP) 望月信夫(MOCHIZUKI, Nobuo)(JP/JP) 〒250-0280 神奈川県小田原市高田345 日本曹達株式会社 小田原研究所内 Kanagawa, (JP) 堀越裕美(HORIKOSHI, Hiromi)(JP/JP) 〒062-0932 北海道札幌市豊平区平岸2条4丁目2-12 マンション双羅105 Hokkaido, (JP) | | 添付公開書類 国際調査報告書 | |
| (54)Title: THIENOPYRIMIDINE COMPOUNDS AND SALTS THEREOF AND PROCESS FOR THE PREPARATION OF THE SAME | | | |
| (54)発明の名称 チエノピリミジン化合物およびその塩並びに製造法 | | | |
| <p style="text-align: right;">(1)</p> | | | |
| (57) Abstract Thieno[2,3-d]pyrimidine compounds of general formula (1) useful as drugs having a cGMP-specific phosphodiesterase inhibiting effect and so on; and a process for the preparation of the same wherein Q is a group represented by the general formula: (CH ₂) _n -N(r ₁)-C(r ₂)(r ₃), CH=CH-CH=CH, or (CH ₂) _m which is bonded to a and b; R ₁ is hydrogen or C ₁ -C ₆ alkyl; R ₂ is C ₃ -C ₈ cycloalkyl optionally substituted with G ₁ , phenyl optionally substituted with G ₂ , or a saturated or unsaturated heterocyclic group having 1 to 4 heteroatoms selected from among N, O and S and being optionally substituted with G ₃ ; and R ₃ is a saturated or unsaturated heterocyclic group having 1 to 4 heteroatoms selected from among N, O and S and being optionally substituted with G ₃ or a group represented by the general formula: (CH ₂) _k C(=O)R ₄ or CH=CHC(O)R ₄ . | | | |

(57)要約

c G M P 特異的ホスホジエステラーゼ阻害作用などを有する医薬として有用な

一般式 (1)



(式中、Qは、aからbに結合して、式 $(CH_2)_n - N(r_1) - C(r_2)(r_3)$, $CH=CH-CH=CH$ または $(CH_2)_m$ で表される基を表す。R₁は、水素原子またはC₁₋₆アルキル基を表す。R₂は、G₁で置換されてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、G₂で置換されてもよいフェニル基またはG₃で置換されてもよいN、OもしくはS原子を1~4個含む飽和または不飽和のヘテロ環基を表す。R₃は、G₃で置換されてもよいN、OもしくはSを1~4個含む飽和または不飽和のヘテロ環基、式 $(CH_2)_k C(=O)R_4$ または式 $CH=CHC(O)R_4$ を表す。)で表されるチエノ[2,3-d]ピリミジン化合物とその製造法である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

| | | | | | | | |
|----|--------------|----|---------|----|----------------|----|------------|
| AE | アラブ首長国連邦 | DM | ドミニカ | KZ | カザフスタン | RU | ロシア |
| AG | アンティグア・バーブーダ | DZ | アルジェリア | LC | セントルシア | SD | スーダン |
| AL | アルバニア | EE | エストニア | LI | リヒテンシュタイン | SE | スウェーデン |
| AM | アルメニア | ES | スペイン | LK | スリ・ランカ | SG | シンガポール |
| AT | オーストリア | FI | フィンランド | LR | リベリア | SI | スロヴェニア |
| AU | オーストラリア | FR | フランス | LS | レソト | SK | スロヴァキア |
| AZ | アゼルバイジャン | GA | ガボン | LT | リトアニア | SL | シエラ・レオネ |
| BA | ボスニア・ヘルツェゴビナ | GB | 英国 | LU | ルクセンブルグ | SN | セネガル |
| BB | バルバドス | GD | グレナダ | LV | ラトヴィア | SZ | スワジランド |
| BE | ベルギー | GE | グルジア | MA | モロッコ | TD | チャード |
| BF | ブルキナ・ファソ | GH | ガーナ | MC | モナコ | TG | トーゴ |
| BG | ブルガリア | GM | ガンビア | MD | モルドヴァ | TJ | タジキスタン |
| BJ | ベナン | GN | ギニア | MG | マダガスカル | TM | トルクメニスタン |
| BR | ブラジル | GR | ギリシャ | MK | マケドニア旧ユーゴスラヴィア | TR | トルコ |
| BY | ベラルーシ | GW | ギニア・ビサオ | | 共和国 | TT | トリニダード・トバゴ |
| CA | カナダ | HR | クロアチア | ML | マリ | TZ | タンザニア |
| CF | 中央アフリカ | HU | ハンガリー | MN | モンゴル | UA | ウクライナ |
| CG | コンゴ | ID | インドネシア | MR | モーリタニア | UG | ウガンダ |
| CH | スイス | IE | アイルランド | MW | マラウイ | US | 米国 |
| CI | コートジボアール | IL | イスラエル | MX | メキシコ | UZ | ウズベキスタン |
| CM | カメルーン | IN | インド | MZ | モザンビーク | VN | ヴェトナム |
| CN | 中国 | IS | アイスランド | NE | ニジェール | YU | ユーゴスラヴィア |
| CR | コスタ・リカ | IT | イタリア | NL | オランダ | ZA | 南アフリカ共和国 |
| CU | キューバ | JP | 日本 | NO | ノルウェー | ZW | ジンバブエ |
| CY | キプロス | KE | ケニア | NZ | ニュージーランド | | |
| CZ | チェコ | KG | キルギスタン | PL | ポーランド | | |
| DE | ドイツ | KP | 北朝鮮 | PT | ポルトガル | | |
| DK | デンマーク | KR | 韓国 | RO | ルーマニア | | |

明 細 書

チエノピリミジン化合物およびその塩並びに製造法

技術分野：

本発明は、c G M P 特異的ホスホジエステラーゼ（P D E）阻害剤として有用なピリドチエノピリミジン化合物およびその塩並びにそれらの製造法に関する。

背景技術：

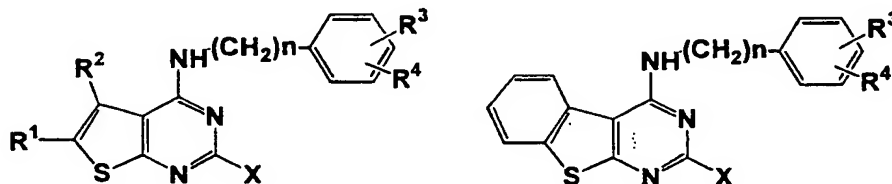
c G M P は、生体内の情報伝達経路におけるセカンドメッセンジャーとして重要な役割を担う物質であり、その分解酵素である c G M P 特異的ホスホジエステラーゼ（P D E）阻害剤は、細胞内の c G M P 濃度を上昇し、例えば、高血圧、心不全、心筋梗塞、狭心症、動脈硬化、P T C A 後再狭窄、心臓浮腫、肺高血圧症、腎不全、腎浮腫、肝浮腫、喘息、気管支炎、痴呆、免疫不全、緑内障またはインポテンツなどの予防および／または治療に有用である。

一方、従来、チエノ〔2，3-d〕ピリミジン骨格を有する c G M P P D E 阻害剤として、W O 9 8 / 0 6 7 2 2 号，E P 7 2 8 7 5 9 号に、下記一般式で表される化合物が報告されている。



ここで、Xは、置換基を有していてもよい、シクロアルキル基、フェニル基もしくはヘテロ環基である。

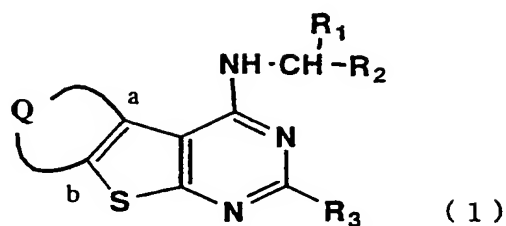
さらに、W O 9 8 / 1 7 6 6 8 号、W O 9 9 / 2 8 3 2 5 号および W O 9 9 / 5 5 7 0 8 号には下記一般式で表される化合物が報告されている。



ここで、Xは、カルボン酸、カルボン酸アミド等で置換された、アルキレン、シクロアルキル等を表す。

発明の開示：

本発明は、(a) 一般式 (1)



[式中、Qは、a から b に結合して、式 $(CH_2)_n - N(r_1) - C(r_2)(r_3)$, $CH=CH-CH=CH$ または $(CH_2)_m$ で表される基を表す。

r_1 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 G_1 で置換されてもよいベンジル基、式 $C(=O)r_4$ または 式 $C(=O)Or_5$ で表される基を表す。

r_2 , r_3 は、それぞれ独立して、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 G_1 で置換されてもよいフェニル基を表すか、または r_2 , r_3 が一緒になって、オキソを表す。

r_4 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 G_1 で置換されてもよいフェニル基 または G_3 で置換されてもよいN, OもしくはS原子を1~4個含む飽和または不飽和のヘテロ環基を表す。

r_5 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基または置換されてもよいフェニル基を表す。

n は、1、2または3を、 m は、3、4または5を表す。

R_1 は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表す。

R_2 は、 G_1 で置換されてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、 G_2 で置換されてもよいフェニル基または G_3 で置換されてもよいN, OもしくはS原子を1~4個含む飽和または不飽和のヘテロ環基を表す。

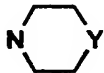
R_3 は、 G_3 で置換されてもよいN, OもしくはSを1~4個含む飽和または不飽和のヘテロ環基、式 $(CH_2)_x C(=O)R_4$ または 式 $CH=CHC(O)R_4$ で表

される基を表す。

R_4 は、水素原子、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 G_2 で置換されてもよいフェノキシ基、 G_2 で置換されてもよいベンジルオキシ基、式 Nr_6r_7 または 式 $NHNr_8r_9$ で表される基を表す。

r_6 、 r_8 は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表し、

r_7 、 r_9 は、水素原子、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基もしくは G_3 で置換されてもよい N 、 O もしくは S 原子を 1～4 個含む飽和または不飽和のヘテロ環で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、 G_1 で置換されてもよいフェニル基、 G_1 で置換されてもよいベンジル基または、 G_3 で置換されてもよい N 、 O もしくは S 原子を 1～4 個含む飽和または不飽和のヘテロ環基を表す。

または、 r_6 、 r_7 は、 N と一緒になって、環  (Y は、 O 、 CH_2 または Nr_{10} を表す。) を形成してもよい。

r_{10} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 G_1 で置換されてもよいフェニル基または G_1 で置換されてもよいベンジル基を表す) を表し、

k は 0、1 または 2 を表す。

G_1 は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基を表す。

G_2 は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基または C_{1-2} アルキレンジオキシ基を表す。

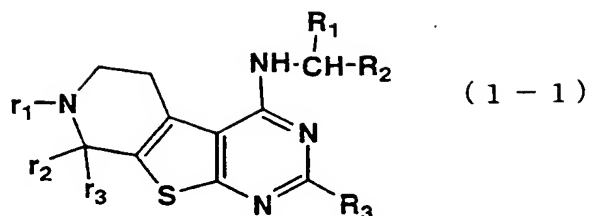
G_3 は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基または C_{1-6} アルコキシカルボニル基を表す。

ベンゼン環、シクロアルキルもしくはヘテロ環上のこれら、 G_1 、 G_2 、 G_3 の置換基は、2 つ以上置換されていてもよく、2 つ以上のときは同一でも相異なってもよい。

但し、 R_3 が G_3 で置換されてもよい N 、 O もしくは S 原子を 1～4 個含む飽和または不飽和のヘテロ環基を表すとき、 Q は、 $(CH_2)_n - N(r^1) - C(r^2)(r^3)(r^1)$ (r^1 、 r^2 、 r^3 および n は前記と同一の意味を表す。) を表し、 Q が、 $(CH_2)_m$ または $CH=CH-CH=CH$ のとき、 R_4 はアニリノ基であるか若しくは、 $k=0$ である。) で表される基である。}

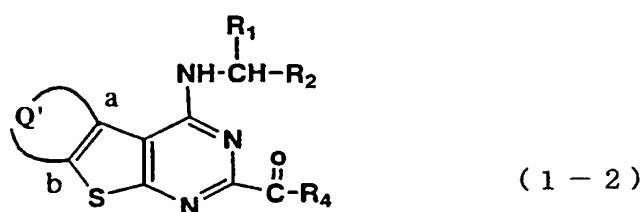
で表されるチエノピリミジン化合物およびその薬学的に許容される塩であり、更に詳しくは、

2. 一般式 (1-1)



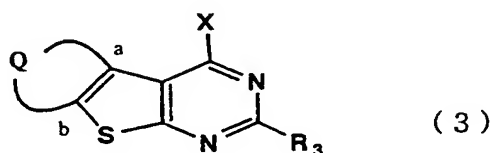
(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 r_1 、 r_2 および r_3 は前記と同一の意味を表す。) で表される化合物、および、

3. 一般式 (1-2)

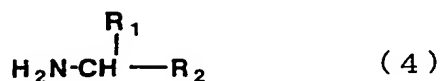


(式中、 Q' は、a から b に結合して、式 $CH=CH-CH=CH$ または $(CH_2)_m$ で表される基を表し、 R_1 、 R_2 、 R_4 および m は、前記と同一の意味を表す。) で表される化合物であり、さらに、

4. 一般式 (3)



(式中、 Q および R_3 は前記と同じ意味を表し、 X は、ハロゲン原子を表す。) で表される化合物と一般式 (4)



(式中、 R_1 および R_2 は前記と同じ意味を表す。) で表される化合物とを反応させることを特徴とする前記一般式 (1) で表される化合物の製造法である。

発明の実施の形態：

前記一般式（１）で表される本発明化合物において、

r_1 は、水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチルなどの C_{1-6} アルキル基、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、*t*-ブチルスルホニルなどの C_{1-6} アルキルスルホニル基、（任意の位置に、フッ素、塩素、臭素などのハロゲン原子、メチル、エチルなどの C_{1-6} アルキル基またはメトキシ、エトキシなどの C_{1-6} アルコキシ基で置換されていても良い）ベンジル基、式 $C(=O)r_4$ または式 $C(=O)Or_5$ で表される基を表す。

r_2 , r_3 は、それぞれ独立して、水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチルなどの C_{1-6} アルキル基、（任意の位置に、フッ素、塩素、臭素などのハロゲン原子、メチル、エチルなどの C_{1-6} アルキル基またはメトキシ、エトキシなどの C_{1-6} アルコキシ基で置換されていても良い）フェニル基を表すか、または r^2 , r^3 が一緒になって、オキソを表す。

r_4 は、水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチルなどの C_{1-6} アルキル基、エテニル、1-プロベニル、2-プロベニルなどの C_{2-6} アルケニル基、（任意の位置に、フッ素、塩素、臭素などのハロゲン原子、メチル、エチルなどの C_{1-6} アルキル基またはメトキシ、エトキシなどの C_{1-6} アルコキシ基で置換されていても良い）フェニル基または（任意の位置に、フッ素、塩素、臭素などのハロゲン原子、メチル、エチルなどの C_{1-6} アルキル基、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなど C_{1-6} ハロアルキル基、メトキシ、エトキシなどの C_{1-6} アルコキシ基またはメトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど C_{1-6} アルコキシカルボニル基で置換されていても良い）フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、オキサジアゾリル基、ピリジル基、ピリミジル基、ピリダジニル基などの置換基を有していてもよいN、OもしくはS原子を1～4個含む飽和または不飽和のヘテロ環基をす。

r_5 は、水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチルなどの C_{1-6} アルキル基、エテニル、1-プロベニル、2-プロ

ペニルなどの C_{2-6} アルケニル基または（任意の位置に、フッ素、塩素、臭素などのハロゲン原子、メチル、エチルなどの C_{1-6} アルキル基またはメトキシ、エトキシなどの C_{1-6} アルコキシ基で置換基されてもよい）フェニル基を表す。

n は、1、2 または 3 を、 m は、3、4 または 5 を表す。

R_1 は、水素原子または、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 s -ブチル、 t -ブチルなどの C_{1-6} アルキル基を表す。

R_2 は、（任意の位置に、フッ素、塩素、臭素などのハロゲン原子、メチル、エチルなどの C_{1-6} アルキル基またはメトキシ、エトキシなどの C_{1-6} アルコキシ基で置換基されてもよい） C_{3-8} シクロアルキル基、（任意の位置に、フッ素、塩素、臭素などのハロゲン原子、メチル、エチルなどの C_{1-6} アルキル基、メトキシ、エトキシなどの C_{1-6} アルコキシ基、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなどの C_{1-2} アルキレンジオキシ基で置換基されていてもよい）フェニル基または、（任意の位置に、フッ素、塩素、臭素などのハロゲン原子、メチル、エチルなどの C_{1-6} アルキル基、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなど C_{1-6} ハロアルキル基、メトキシ、エトキシなどの C_{1-6} アルコキシ基またはメトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど C_{1-6} アルコキシカルボニル基で置換基されていてもよい）フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、オキサジアゾリル基、ピリジル基、ピリミジル基、ピリダジニル基などの、N、O もしくは S 原子を 1～4 個含む飽和または不飽和のヘテロ環基を表す。

R_3 は、（任意の位置に、フッ素、塩素、臭素などのハロゲン原子、メチル、エチルなどの C_{1-6} アルキル基またはメトキシ、エトキシなどの C_{1-6} アルコキシ基またはメトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの C_{1-6} アルコキシカルボニル基、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなど C_{1-6} ハロアルキル基で置換基されていてもよい）フリル基、チエニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロチエニル基、ピロリル基、ピロリジニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、オキサジアゾリル基、ピリジル基、ピベリジニル基、ピペラジニル基、ピリミジル基、ピリダジニル基、などの N、O もしくは S 原子を 1～4 個含む飽和または不飽和のヘテロ環基を表すか、または 式


$(\text{CH}_2)_k \text{C}(=\text{O}) \text{R}_4$ で表される基を表す。

R_4 は、ヒドロキシ基、メトキシ、エトキシなどの C_{1-6} アルコキシ基、(任意の位置に、フッ素、塩素、臭素などのハロゲン原子、メチル、エチルなどの C_{1-6} アルキル基またはメトキシ、エトキシなどの C_{1-6} アルコキシ基またはメトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの C_{1-6} アルコキシカルボニル基、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなど C_{1-6} ハロアルキル基で置換基されていても良い) フェノキシ基、(任意の位置に、フッ素、塩素、臭素などのハロゲン原子、メチル、エチルなどの C_{1-6} アルキル基またはメトキシ、エトキシなどの C_{1-6} アルコキシ基またはメトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの C_{1-6} アルコキシカルボニル基、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなど C_{1-6} ハロアルキル基で置換基されていても良い) ベンジルオキシ基、式 $\text{Nr}_6 \text{r}_7$ または式 $\text{NHNr}_8 \text{r}_9$ で表される基を表す。

r_6 、 r_8 は、水素原子またはメチル、エチルなどの C_{1-6} アルキル基を表し、

r_7 、 r_9 は、水素原子；シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の C_{3-6} シクロアルキル基；メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル等の C_{1-6} アルキル基；メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、メトキシカルボニルエチル、エトキシカルボニルエチル等の C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキル基；(任意の位置に、フッ素、塩素、臭素などのハロゲン原子、メチル、エチルなどの C_{1-6} アルキル基またはメトキシ、エトキシなどの C_{1-6} アルコキシ基またはメトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの C_{1-6} アルコキシカルボニル基、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなど C_{1-6} ハロアルキル基で置換基されていても良い) フリル基、チエニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロチエニル基、ピロリル基、ピロリジニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、オキサジアゾリル基、ピリジル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ピリミジル基、ピリダジニル基、などの N、O もしくは S 原子を 1～4 個含む飽和または不飽和のヘテロ環基で置換されたメチル、エチル等の C_{1-6} アルキル基；(任意の位置に、フッ素、塩素、臭素などのハロゲン原子、メチル、エチルなどの C_{1-6} アルキル基またはメトキシ、エトキシなどの C_{1-6} アルコキシ基で置換

されてもよい) フェニル基; (任意の位置に、フッ素、塩素、臭素などのハロゲン原子、メチル、エチルなどの C_{1-6} アルキル基またはメトキシ、エトキシなどの C_{1-6} アルコキシ基で置換されてもよい) ベンジル基または、(任意の位置に、フッ素、塩素、臭素などのハロゲン原子、メチル、エチルなどの C_{1-6} アルキル基またはメトキシ、エトキシなどの C_{1-6} アルコキシ基またはメトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの C_{1-6} アルコキシカルボニル基、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなど C_{1-6} ハロアルキル基で置換基されていてもよい) フリル基、チエニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロチエニル基、ピロリル基、ピロリジニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、オキサジアゾリル基、ピリジル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ピリミジル基、ピリダジニル基、などの N、O もしくは S 原子を 1~4 個含む飽和または不飽和のヘテロ環基を表す。

または、 r_6 、 r_7 は、N と一緒になって、環  (Y は、O、 CH_2 または Nr_{10} を表す。) を形成してもよい。

r_{10} は、水素原子、メチル、エチルなどの C_{1-6} アルキル基、フェニル基またはベンジル基を表す。

k は 0、1 または 2 を表す。

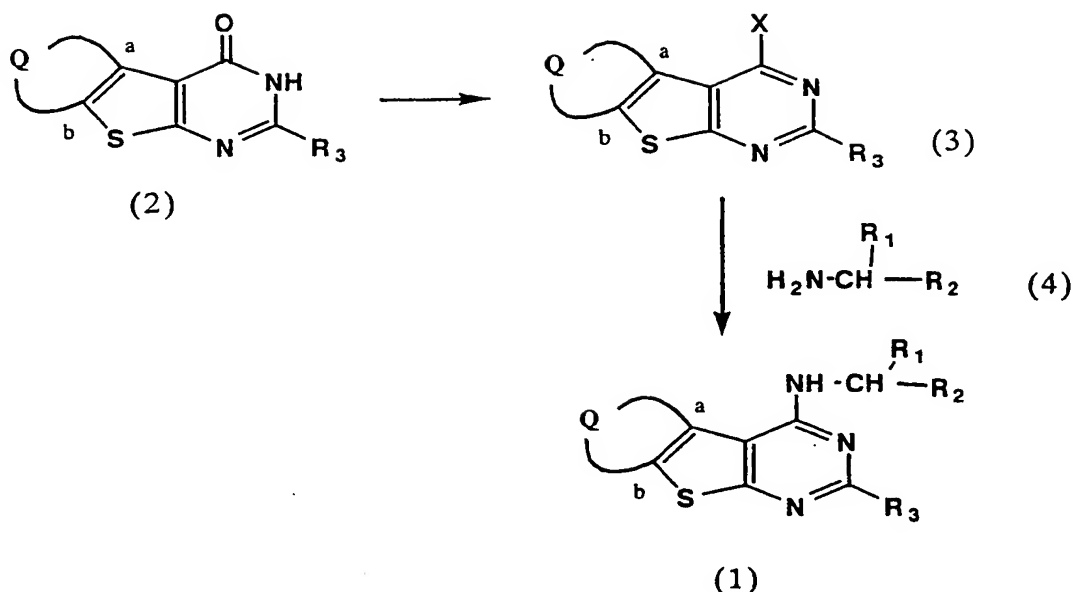
なお、上記の、フェニル基、ベンジル基およびヘテロ環基が、2 以上の置換基を有する場合は、同一でも異なってもよい。

また、薬学的に許容される塩としては、一般式 (1) で表される化合物の塩酸、硫酸、硝酸、磷酸などの無機酸の塩や、酢酸、プロピオン酸、乳酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、サリチル酸、ニコチン酸、ヘプタグルコン酸などの有機酸の塩を挙げることができる。

なお、本発明化合物には、 R_1 、 R_2 の表す基により、 CHR_1R_2 基の C が不斉炭素となる場合があるが、これらのラセミ体のみでなく光学活性体も本発明化合物に含まれる。

次に、本発明の製造法および中間体等となる新規化合物の製造法を説明する。

製造法 1



(式中、Q, R_1 , R_2 および R_3 は、前記と同じ意味を表し、X はハロゲン原子を表す。)

目的化合物 (1) は、溶媒中で、化合物 (3) と化合物 (4) とを、常法により置換反応させることにより得ることができる。

溶媒としては、反応に不活性な溶媒であれば、特に限定はないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、1, 4-ジオキサンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、ピリジン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO) などを用いることができる。

反応温度は、 -15°C ~ 溶媒の沸点程度、好ましくは、 $0 \sim 80^{\circ}\text{C}$ である。

化合物 (3) は、化合物 (2) のチエノピリミドンを経ハロゲン化することにより製造できる。X のハロゲンとしては、塩素、臭素等である。

ハロゲン化の反応は、通常行われる方法、例えば、塩素化の場合は塩素剤として、オキシ塩化リン、五塩化リン、塩化チオニル等を使用する方法で行われる。

溶媒としては、反応に不活性な溶媒であれば、特に限定はないが、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、DMF、DMSO などを用いることができる。

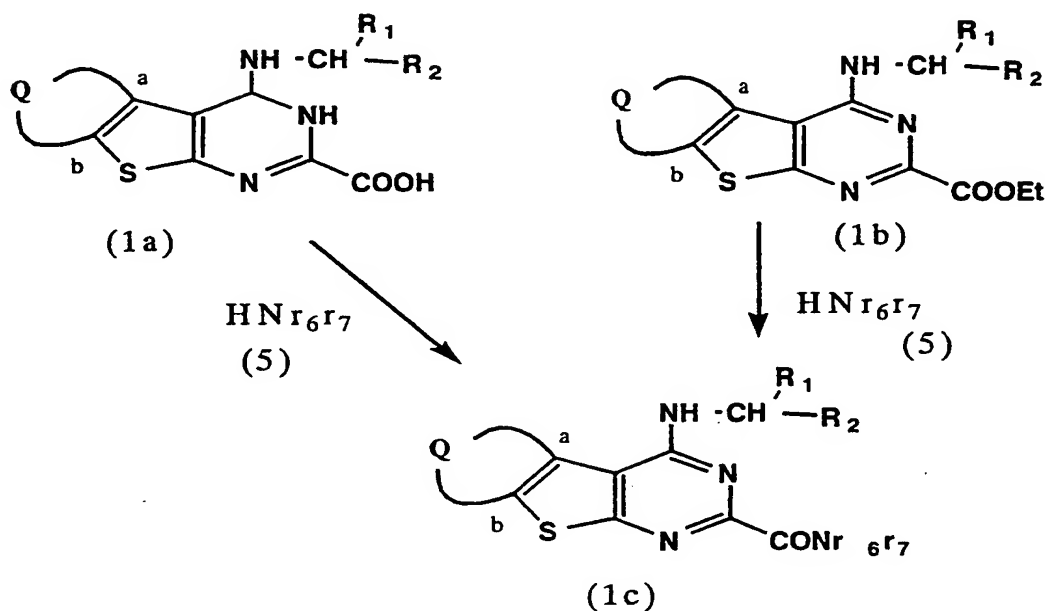
反応温度は、 -15°C ~ 溶媒の沸点程度、好ましくは、 20°C ~ 溶媒の沸点である。

原料化合物(2)のチエノピリミドンは、文献既知の方法、例えば、J. Het. Chem. 21, 375-380 (1984) または Indian J. Chem. 28B (12) 1039-1047 (1989) に記載の方法に準じて製造することができる。

また、原料化合物(4)も文献既知の方法、例えば、J. Med. Chem. 41, 3367-3372 (1998) に記載の方法に準じて製造できる。

製造法 2

前記一般式(1)において、 R^3 が、 CONr_4r_5 である化合物は、下記式に従って製造することもできる。



(式中、Q, R^1 , R^2 , r_6 および r_7 は、前記と同じ意味を表す。)

化合物(1c)は、化合物(1a)と化合物(5)とを、常法で脱水縮合することにより得ることができる。

脱水縮合反応は、通常行われる方法であれば、特に限定はないが、縮合剤を用いる方法が好ましい。

縮合剤としては、例えば、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド, 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド, 2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1, 2-ジヒドロキノリンなどをもちいることができる。

なお、この反応において、N-ヒドロキシスクシンイミド, 1-ヒドロキシベンゾトリ

アゾール、3, 4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1, 2, 3-ベンゾトリアジンを共存させると、反応がより速やかに進行する。

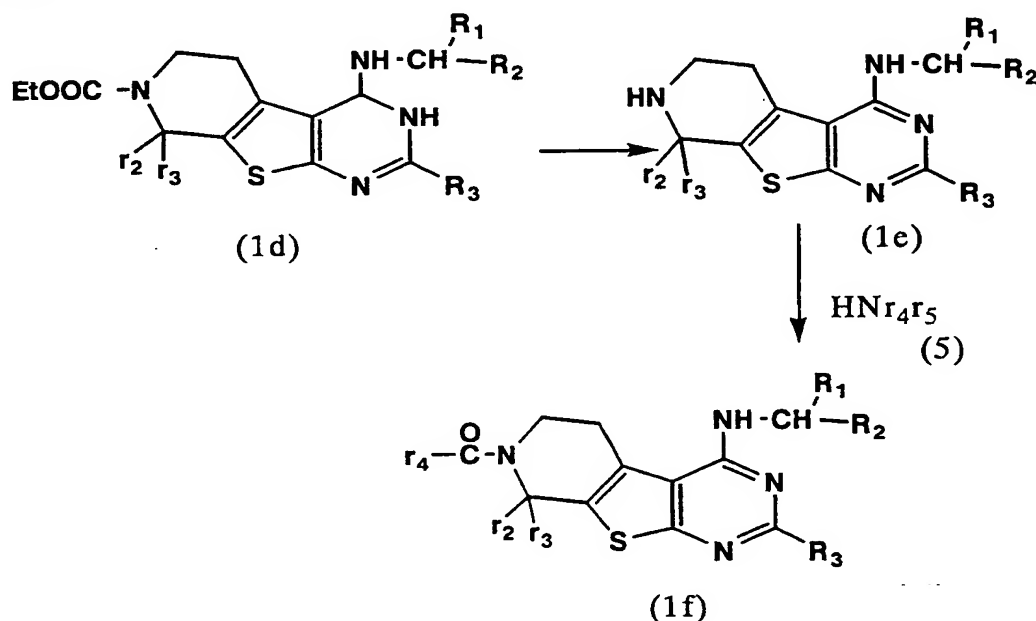
溶媒としては、反応に不活性なものであれば、特に制限はないが、例えば、ジエチルエーテル、THF、1, 4-ジオキサンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、DMF、DMSO、ピリジンなどを用いることができる。

反応温度は、 -15°C ～溶媒の沸点程度、好ましくは $0\sim 80^{\circ}\text{C}$ である。

化合物(1c)で表されるアミド誘導体は、化合物(1b)から得ることもできる。

溶媒として、無溶媒もしくは、メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、DMF、DMSOなどを用いて、反応温度、 $-15\sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0\sim 150^{\circ}\text{C}$ で反応させるものである。

製造法 3



(式中、 R_1 , R_2 , R_3 , r_2 , r_3 および r_4 は、前記と同じ意味を表す。)

化合物(1f)は、製造法1でも製造することができるが、上記反応式に示すように、化合物(1e)をアシル化する方法でも製造することができる。

アシル化の反応は、通常行われる方法であれば、特に限定はないが、化合物(6)の酸

クロリドを用いることで製造することができる。

この場合、塩基を共存させることで反応をより速やかに進行させることができる。

塩基としては、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基類、トリエチルアミン、ピリジンなどのアミン類を用いることができる。

溶媒としては、反応に不活性な溶媒であれば、特に限定はないが、例えば、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、DMF、DMSOなどを用いることができる。

反応温度は、 -15°C ～溶媒の沸点程度、好ましくは、 $0\sim 80^{\circ}\text{C}$ である。

化合物(1e)は、製造法1で得られるN-エトキシカルボニル体(1d)を加水分解して、得ることができる。

加水分解の反応は、通常行われる方法であれば、特に限定はないが、塩基を加えることにより、すみやかに進行する。

塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基類を用いるのが好ましい。

なお、この反応において、抱水ヒドラジンを共存させることで反応収率を上げることができる場合がある。

溶媒としては、メタノール、エタノール、エチレングリコールなどのアルコール類、THF、ジオキサンなどのエーテル類、DMF、DMSOなどを用いることができる。

反応温度は、 0°C ～溶媒の沸点程度、好ましくは、 20°C ～溶媒の沸点である。

本発明化合物(1)には、一般式(1)において R_1 、 R_2 の基により、また、 r_2 、 r_3 の基により、不斉炭素を有する化合物となり、光学異性体が存在する場合もあるが、これらの異性体も本発明の範囲に含まれることは言うまでもない。

本発明において、反応終了後は、通常の後処理を行うことにより目的物を得ることができる。

本発明化合物の構造は、IR、NMRおよびMSなどから決定した。

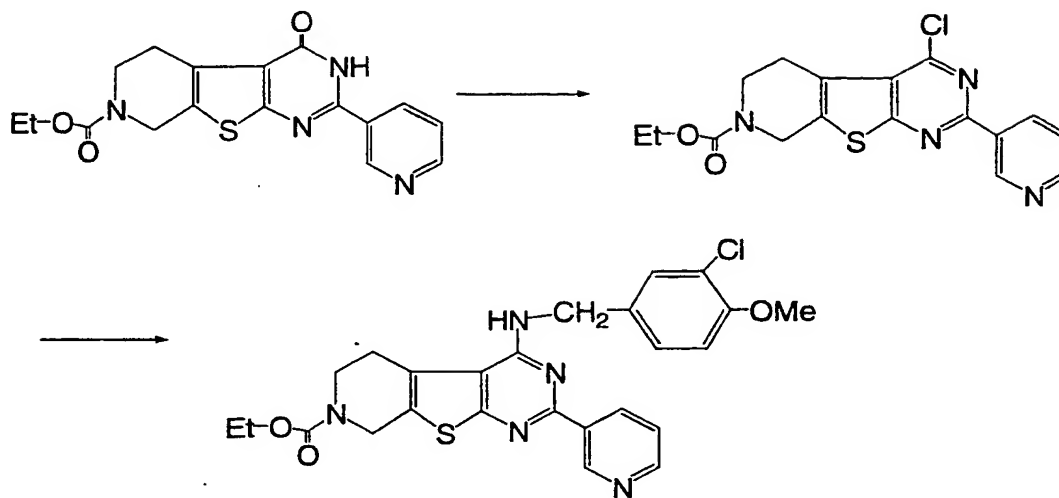
発明の実施のための最良の形態：

次に、実施例を挙げて、本発明をさらに具体的に説明する。

実施例1

5,6,7,8-テトラヒドロ-4-[(3-クロロ-4-メトキシ)ベンジルアミノ]

ー7-エトキシカルボニル-2-(3-ピリジル)ピリド[4', 3': 4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジン(化合物番号1-15)の製造



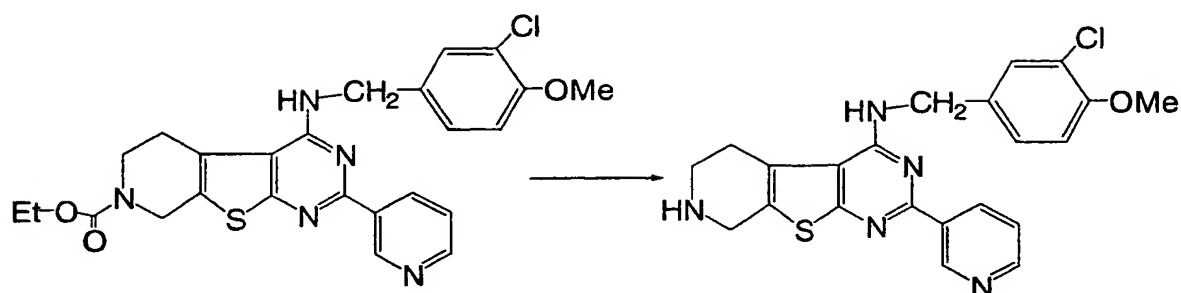
5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4-オキソ-7-エトキシカルボニル-2-(3-ピリジル)ピリド[4', 3': 4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジン 4.1 gをオキシ塩化リン 40 mlに加え、80~100℃で3時間攪拌した。オキシ塩化リンを減圧留去した後、反応残渣に水 50 mlを加え、冷却下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で、反応液をアルカリ性にし、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、硫酸マグネシウムを濾別後、減圧濃縮し、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4-クロロ-7-エトキシカルボニル-2-(3-ピリジル)ピリド[4', 3': 4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジン 5.0 gを得た。

5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4-クロロ-7-エトキシカルボニル-2-(3-ピリジル)ピリド[4', 3': 4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジン 5.0 gに、DMSO 50 mlと3-クロロ-4-メトキシベンジルアミン 2.5 gを加え、80℃で3時間加熱攪拌した。反応液を水にあげ、析出した結晶を濾別し、得られた結晶を乾燥させ、目的化合物 4.2 gを得た。融点 223-225℃

実施例 2

5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4-[(3-クロロ-4-メトキシ)ベンジルアミノ]-2-(3-ピリジル)ピリド[4', 3': 4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジン

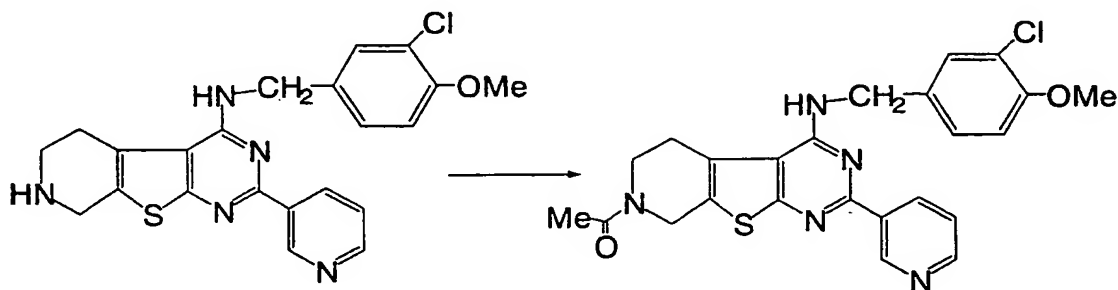
(化合物番号 1-8) の製造



実施例 1 で得た、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4-[(3-クロロ-4-メトキシ)ベンジルアミノ]-7-エトキシカルボニル-2-(3-ピリジル)ピリド[4', 3': 4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジン 2 g に、エチレングリコール 40 ml、水酸化カリウム 5 g、抱水ヒドラジン 4 ml を加え、2 時間加熱還流した。反応液を水にあげ、析出した結晶を濾別し、得られた結晶を水と酢酸エチルで洗浄し、乾燥して、目的化合物 1.4 g を得た。融点 135-139℃

実施例 3

5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4-[(3-クロロ-4-メトキシ)ベンジルアミノ]-7-アセチル-2-(3-ピリジル)ピリド[4', 3': 4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジン (化合物番号 1-9) の製造

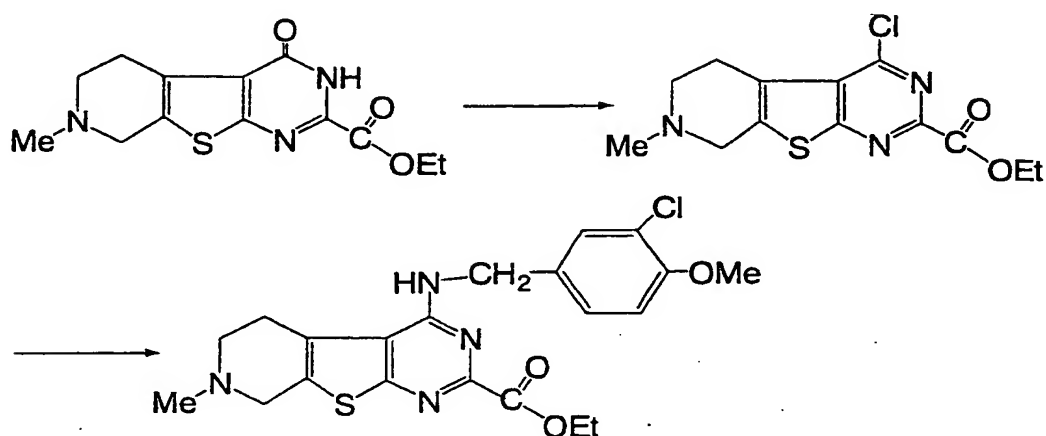


5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4-[(3-クロロ-4-メトキシ)ベンジルアミノ]-2-(3-ピリジル)ピリド[4', 3': 4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジン 0.3 g に、クロロホルム 20 ml、トリエチルアミン 0.3 g を加え、氷冷下にて、

アセチルクロリド 0.06 g を加え、室温に戻して、1 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾別後、クロロホルムを減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝100：1）で精製し、目的化合物を 0.1 g 得た。融点 225－227℃

実施例 4

5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4-[(3-クロロ-4-メトキシ)ベンジルアミノ]-7-メチルピリド[4', 3': 4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジン-2-カルボン酸エチルエステル（化合物番号 1-69）の製造



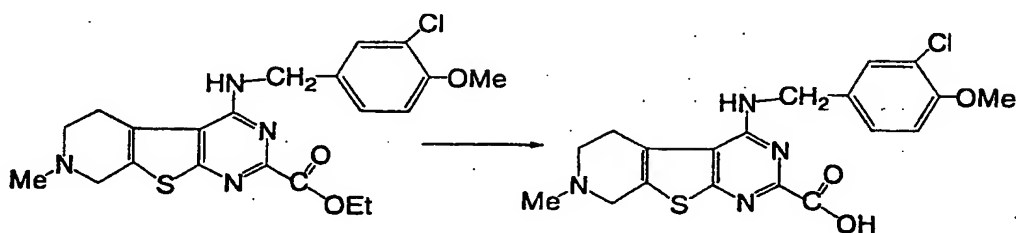
5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4-オキソ-7-メチルピリド[4', 3': 4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジン-2-カルボン酸エチルエステル 10 g をオキシ塩化リン 60 ml に加え、80～100℃で3時間攪拌した。オキシ塩化リンを減圧留去した後、反応残渣に冷水 100 ml を加えた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で、反応液をアルカリ性にし、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、硫酸マグネシウムを濾別後、減圧濃縮し、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4-クロロ-7-メチルピリド[4', 3': 4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジン-2-カルボン酸エチルエステル 9.5 g を得た。

5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4-クロロ-7-メチルピリド[4', 3': 4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジン-2-カルボン酸エチルエステル 9.5 g に、DMSO

100 ml と 3-クロロ-4-メトキシベンジルアミン 8.1 g を加え、80℃で3時間加熱攪拌した。反応液を水にあげ、酢酸エステルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、硫酸マグネシウムを濾別後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物 9.3 g を得た。m. p. 175-176℃

実施例 5

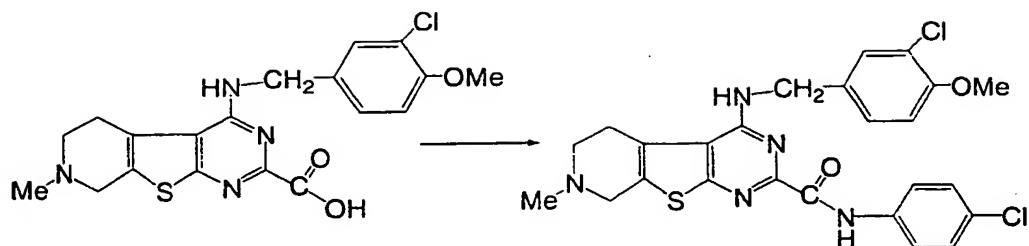
5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4-[(3-クロロ-4-メトキシ)ベンジルアミノ]-7-メチルピリド[4', 3': 4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジン-2-カルボン酸 (化合物番号 1-71) の製造



5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4-[(3-クロロ-4-メトキシ)ベンジルアミノ]-7-メチルピリド[4', 3': 4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジン-2-カルボン酸エチルエステル 9.3 g に、エタノール 30 ml、水 20 ml と水酸化ナトリウム 1.7 g を加え、60℃で、2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、2N-塩酸で pH 8 とした。析出した結晶を濾別し、水と酢酸エチルで洗浄後、風乾して、目的化合物 7.5 g を得た。270℃ dec.

実施例 6

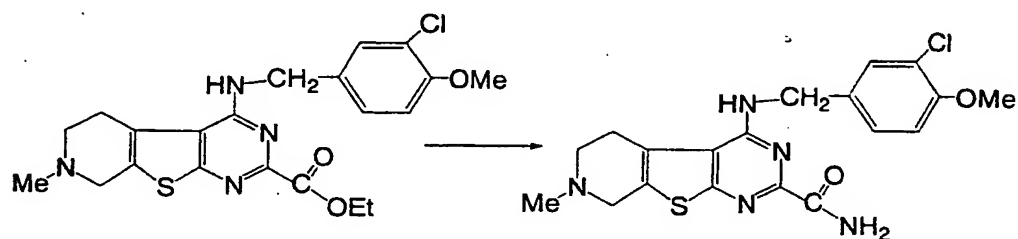
5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4-[(3-クロロ-4-メトキシ)ベンジルアミノ]-7-メチルピリド[4', 3': 4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジン-2-N-(4-クロロフェニル)カルボキサミド (化合物番号 1-61) の製造



5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4-[(3-クロロ-4-メトキシ)ベンジル]-7-メチルピリド[4', 3': 4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジン-2-カルボン酸 0.3 g に、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 0.16 g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール塩酸塩 0.12 g、トリエチルアミン 0.1 g、4-クロロアニリン 0.09 g、DMF 20 ml を加え、室温で、20 時間攪拌した。反応液を水にあげ、析出した結晶を濾別し、水と酢酸エチルで洗浄し、目的化合物を 0.22 g 得た。 222℃ dec.

実施例 7

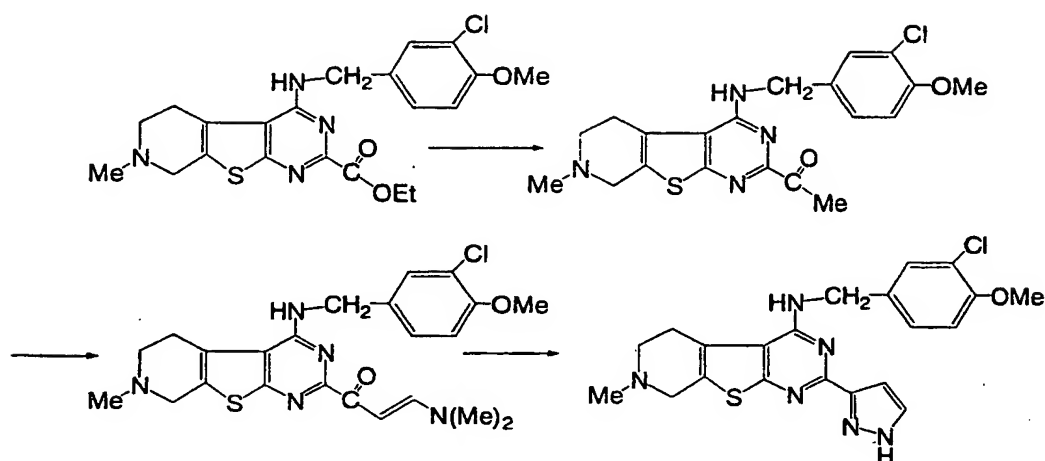
5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4-[(3-クロロ-4-メトキシ)ベンジル]-7-メチルピリド[4', 3': 4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジン-2-カルボキサミド (化合物番号 1-83) の製造



5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4-[(3-クロロ-4-メトキシ)ベンジル]-7-メチルピリド[4', 3': 4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジン-2-カルボン酸エチルエステル 0.3 g にアンモニアの飽和したエタノール 40 ml を、オートクレーブ中で、120~140℃で4時間加熱攪拌した。冷却後、反応液を濾別し乾燥して、目的化合物 0.2 g を得た。 230℃ dec.

実施例 8

5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4-[(3-クロロ-4-メトキシ)ベンジルアミノ]-7-メチル-2-(ピラゾール-3-イル)ピリド[4', 3': 4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジン(化合物番号 1-43)の製造



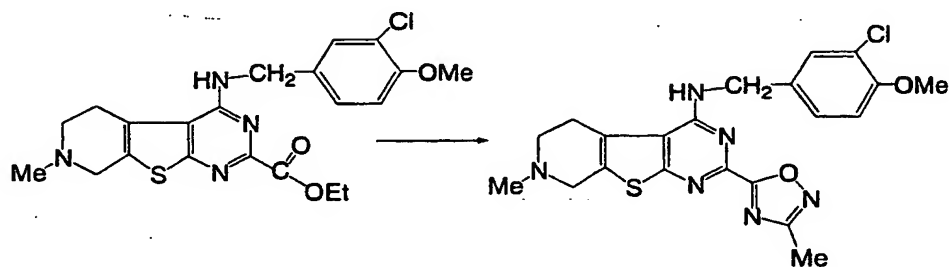
5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4-[(3-クロロ-4-メトキシ)ベンジルアミノ]-7-メチルピリド[4', 3': 4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジン-2-カルボン酸エチルエステル 2 g に窒素気流下で 45 ml の THF 溶液を加え -70℃ に冷却した。これに 1 mol/ml のメチルマグネシウムブロマイドエーテル溶液を 8.72 ml 加え -40℃ で 4 時間攪拌した。反応液を水にあげ酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾別後溶媒を減圧留去した。得られた結晶を酢酸エチルトジエチルエーテルの混合液で洗浄し、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4-[(3-クロロ-4-メトキシ)ベンジルアミノ]-7-メチル-2-アセチルピリド[4', 3': 4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジン 1.7 g を得た。

5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4-[(3-クロロ-4-メトキシ)ベンジルアミノ]-7-メチル-2-アセチルピリド[4', 3': 4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジン 1.7 g を 20 ml のジメチルホルムアミドジメチルアセタールに溶解し 10 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し選られた結晶をジエチルエーテルで洗浄し、(2E)-3-(ジメチルアミノ)-1-[7-メチル-4-[(3-クロロ-4-メトキシ)ベンジルアミノ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4', 3': 4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジン-2-イル]]プロポ-2-エン-1-オンを 1.0 g 得た。

0.3 g の (2E) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - [7 - メチル - 4 - [(3 - クロロ - 4 - メトキシ) ベンジルアミノ] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド[4', 3' : 4, 5] チエノ[2, 3-d] ピリミジン - 2 - イル]] プロポ - 2 - エン - 1 - オンを 5 ml のエタノールに溶解しそこに 0.03 g の包水ヒドラジンと 2 N の水酸化ナトリウム水溶液 0.03 g を加え室温で 6 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後クロロホルムを加え飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾別した後、溶媒を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 50 : 1) で精製し、目的化合物 0.07 g を得た。

実施例 9

5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 4 - [(3 - クロロ - 4 - メトキシ) ベンジルアミノ] - 7 - メチル - 2 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピリド[4', 3' : 4, 5] チエノ[2, 3-d] ピリミジン (化合物番号 1-40) の製造

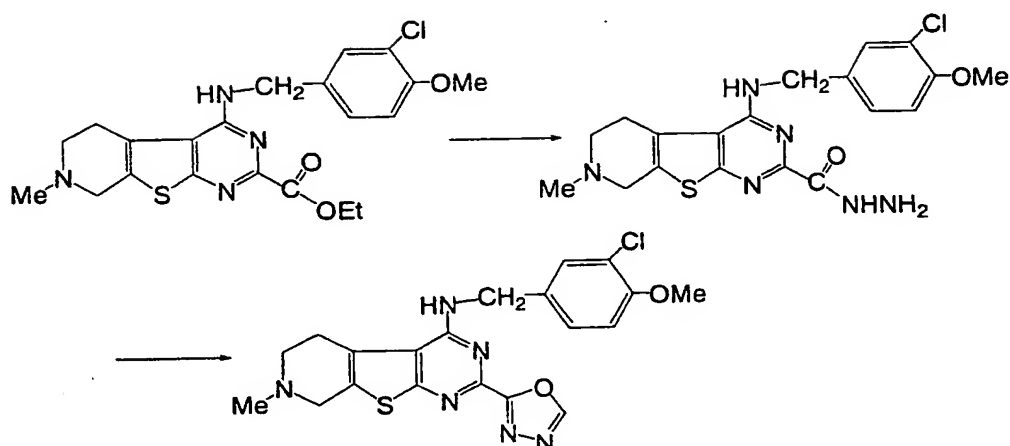


0.12 g のアセトアミドキシムを 10 ml の THF に溶解し 0.1 g のモレキュラーシーブス 4A と 0.06 g のナトリウムハイドライドを加えた。ここに 0.5 g の 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 4 - [(3 - クロロ - 4 - メトキシ) ベンジルアミノ] - 7 - メチルピリド[4', 3' : 4, 5] チエノ[2, 3-d] ピリミジン - 2 - カルボン酸エチルエステルを加えて 2 時間攪拌還流した。反応液を水にあげ、析出した結晶を濾別、乾燥し目的化合物を 0.17 g 得た。210℃ dec.

実施例 10

5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 4 - [(3 - クロロ - 4 - メトキシ) ベンジルアミノ] - 7 - メチル - 2 - (1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ピリド[4', 3' :

4, 5] チエノ [2, 3-d] ピリミジン (化合物番号 1-45) の製造

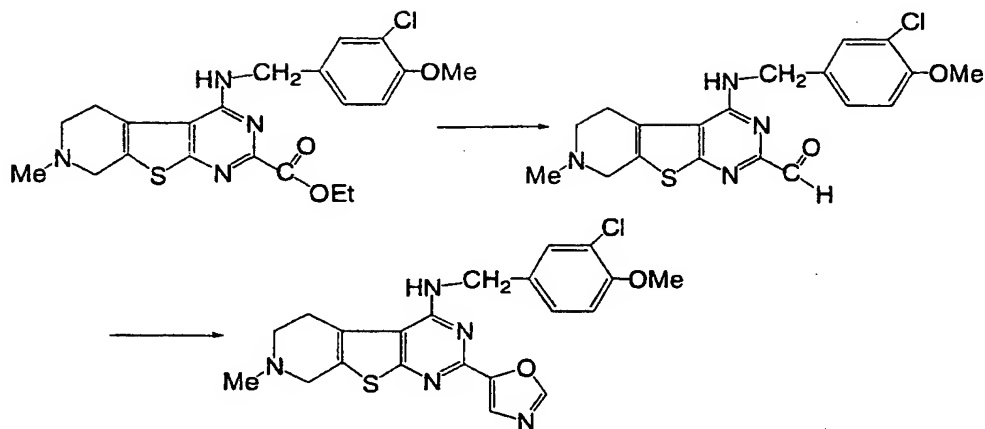


1 g の 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4-[(3-クロロ-4-メトキシ)ベンジルアミノ]-7-メチルピリド[4', 3': 4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジン-2-カルボン酸エチルエステルと 0.15 g の包水ヒドラジンを 20 ml のエタノールに溶解し 4 時間攪拌還流した。反応液を減圧濃縮し選られた結晶をクロロホルムと酢酸エチルで洗浄し乾燥することで、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4-[(3-クロロ-4-メトキシ)ベンジルアミノ]-7-メチルピリド[4', 3': 4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジン-2-イル-N-アミノカルボキサミドを 0.6 g 得た。

0.5 g の 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4-[(3-クロロ-4-メトキシ)ベンジルアミノ]-7-メチルピリド[4', 3': 4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジン-2-イル-N-アミノカルボキサミドを 10 ml のオルトギ酸エチルに溶解し、触媒量 (0.5-5%) のパラトルエンスルホン酸を加え、50℃で 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し水を加えクロロホルムで抽出し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=50:1) で精製し、目的化合物 0.03 g を得た。 m. p. 160-163℃

実施例 11

5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4-[(3-クロロ-4-メトキシ)ベンジルアミノ]-7-メチル-2-(オキサゾール-5-イル)ピリド[4', 3': 4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジン (化合物番号 1-44) の製造

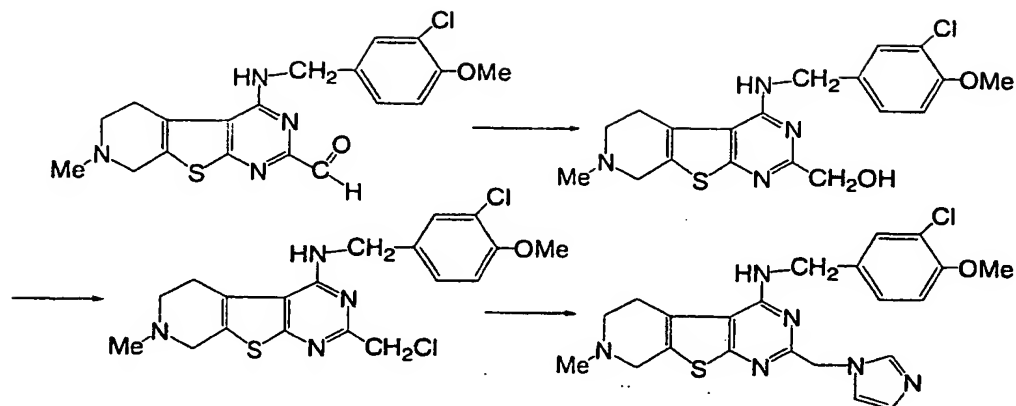


2 g の 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4-[(3-クロロ-4-メトキシ)ベンジルアミノ]-7-メチルピリド[4', 3': 4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジン-2-カルボン酸エチルエステルを窒素気流下で 50 ml の THF 溶液に溶解し、-20℃に冷却した。これに 1 mol/ml の DI BAN-H (ジイソブチルアルミニウムハイドライド) を 8.72 ml 加え -40℃で 4 時間攪拌した。反応液を水にあげ酢酸エチルで抽出し硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾別し、溶媒を減圧濃縮して、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4-[(3-クロロ-4-メトキシ)ベンジルアミノ]-7-メチルピリド[4', 3': 4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジン-2-カルボアルデヒド 1.5 g を得た。

0.3 g の 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4-[(3-クロロ-4-メトキシ)ベンジルアミノ]-7-メチルピリド[4', 3': 4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジン-2-カルボアルデヒドを 10 ml のメタノールに溶解し、0.12 g の炭酸カリウムと 0.15 g のパラトルエンスルホニルメチルイソシアニドを加え 4 時間攪拌還流した。反応液を減圧濃縮した後水を加え析出した結晶を濾別し、目的化合物を 0.27 g 得た。

実施例 12

5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4-[(3-クロロ-4-メトキシ)ベンジルアミノ]-7-メチル-2-(1-イミダゾリルメチル)ピリド[4', 3': 4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジン (化合物番号 1-42) の製造



1 g の 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4-[(3-クロロ-4-メトキシ)ベンジルアミノ]-7-メチルピリド[4', 3': 4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジン-2-カルボアルデヒドを 10 ml のエタノールに溶解し、0.1 g のナトリウムボロハイドライドを加え室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し水を加えクロロホルムで抽出した。飽和食塩水で洗浄後硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾別した後減圧濃縮して 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4-[(3-クロロ-4-メトキシ)ベンジルアミノ]-7-メチル-2-ヒドロキシメチルピリド[4', 3': 4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジンを 0.75 g 得た。

0.75 g の 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4-[(3-クロロ-4-メトキシ)ベンジルアミノ]-7-メチル-2-ヒドロキシメチルピリド[4', 3': 4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジンを 10 ml のベンゼンに溶解し水を加え、析出した結晶を濾別し、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4-[(3-クロロ-4-メトキシ)ベンジルアミノ]-7-メチル-2-クロロメチルピリド[4', 3': 4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジンを 0.6 g 得た。

5 ml のジメチルホルムアミドに 0.03 g のイミダゾールを加えた溶液に 0.02 g のナトリウムハイドライドを加えて 60℃ で 30 分間攪拌した。ここに 0.2 g の 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4-[(3-クロロ-4-メトキシ)ベンジルアミノ]-7-メチル-2-クロロメチルピリド[4', 3': 4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジンを加え 60℃ で 2 時間攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾別した後減圧濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝50：1）で精製し、目

的化合物 0.1 g を得た。 NMR データ 第 4 表参照

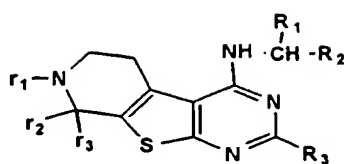
上記実施例を含め、本発明化合物の代表例を第 1 表～第 3 表に示す。

表中の略号は次の意味を示す。

Me : メチル、 Et : エチル、 Pr : プロピル、 i : イソ、 c : シクロ、 Ph : フェニル

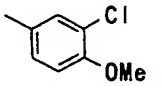

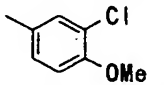

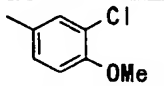

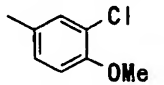

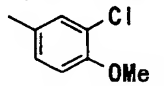
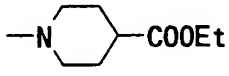
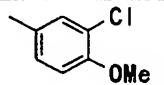
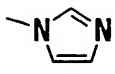
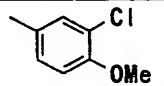
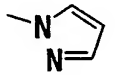
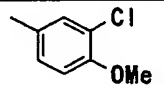
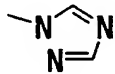
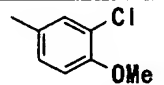
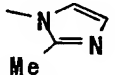
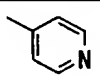
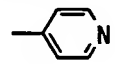
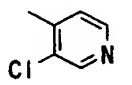
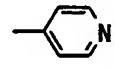
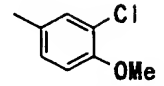
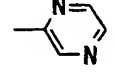
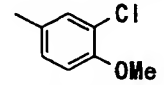
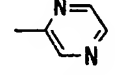
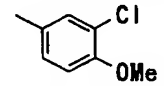
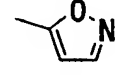
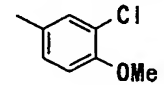
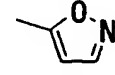
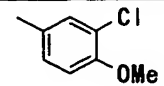
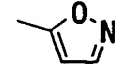
表中の化合物の NMR データを、第 4 表に示す。

第 1 表

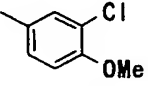

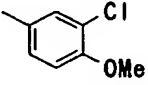

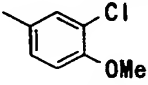

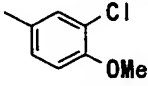

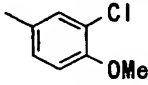

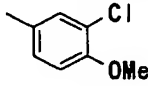

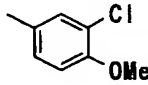

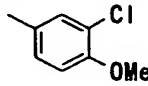

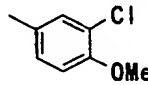

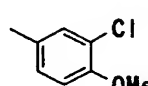

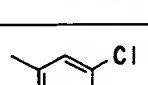

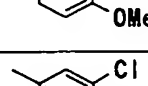

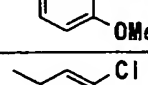

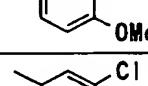

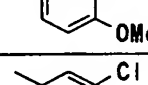



| 化合物 番号 | r_1 | r_2 | r_3 | R_1 | R_2 | R_3 | 物理恒数 []: 融点 $^{\circ}\text{C}$ |
|-----------|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|------------------------------------|
| 1-1 | CH_2Ph | H | H | H | | | [218] |
| 1-2 | COOEt | H | H | H | | | NMR |
| 1-3 | H | H | H | H | | | [198-200] |
| 1-4 | CH_2Ph | H | H | H | | | [165]dec. |
| 1-5 | COOEt | H | H | H | | | [218-220] |
| 1-6 | Me | H | H | H | | | [90-92] |
| 1-7 | Me | H | H | H | | | [118-120] |
| 1-8 | H | H | H | H | | | [135-139] |
| 1-9 | COMe | H | H | H | | | [226-227] |
| 1-10 | Me | H | H | H | | | |
| 1-11 | Me | H | H | H | | | |
| 1-12 | Me | H | H | H | | | |
| 1-13 | Me | H | H | H | | | |
| 1-14 | Me | H | H | H | | | |

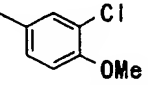

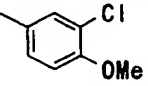

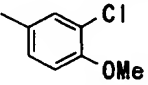

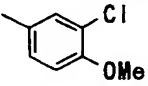

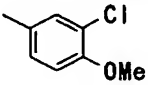

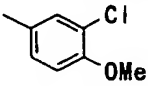

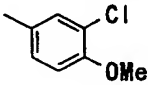
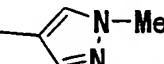
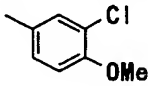

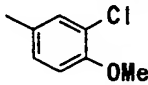
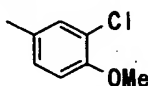
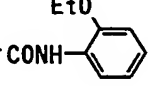
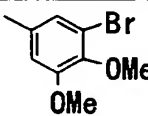
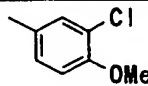
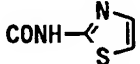
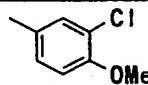
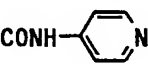
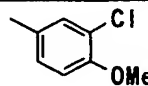
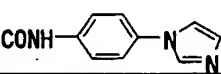
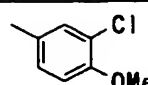
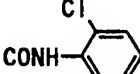
第 1 表 (続き)

| 化合物 番号 | r_1 | r_2 | r_3 | R_1 | R_2 | R_3 | 物理恒数 []: 融点 $^{\circ}\text{C}$ |
|-----------|-------|-------|-------|-------|---|--|------------------------------------|
| 1-15 | COOEt | H | H | H |  |  | [223-225] |
| 1-16 | COOEt | H | H | H |  |  | [157-159] |
| 1-17 | COOEt | H | H | H |  |  | |
| 1-18 | COOEt | H | H | H |  |  | |
| 1-19 | COOEt | H | H | H |  |  | |
| 1-20 | COOEt | H | H | H |  |  | |
| 1-21 | COOEt | H | H | H |  |  | |
| 1-22 | COOEt | H | H | H |  |  | |
| 1-23 | COOEt | H | H | H |  |  | |
| 1-24 | COOEt | H | H | H |  |  | |
| 1-25 | COOEt | H | H | H |  |  | |
| 1-26 | COOEt | H | H | H |  |  | [187-189] |
| 1-27 | Me | H | H | H |  |  | |
| 1-28 | Me | H | H | H |  |  | |
| 1-29 | COOEt | H | H | H |  |  | |
| 1-30 | COMe | H | H | H |  |  | |

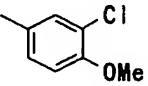
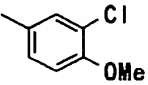
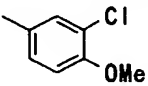
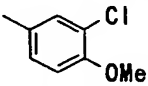
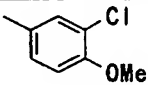
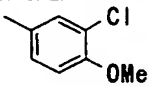
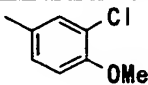
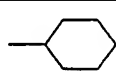
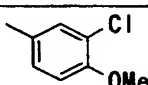
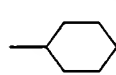
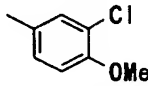
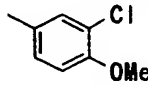
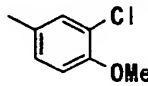
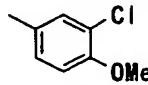
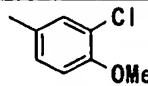
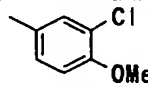
第 1 表 (続き)

| 化合物 番号 | r_1 | r_2 | r_3 | R_1 | R_2 | R_3 | 物理恒数 []: 融点℃ |
|-----------|-------|-------|-------|-------|---|--|------------------|
| 1-31 | H | H | H | H |  |  | |
| 1-32 | H | H | H | H |  |  | |
| 1-33 | COMe | H | H | H |  |  | |
| 1-34 | COMe | H | H | H |  |  | |
| 1-35 | H | H | H | H |  |  | |
| 1-36 | H | H | H | H |  |  | |
| 1-37 | COMe | H | H | H |  |  | |
| 1-38 | H | H | H | H |  |  | |
| 1-39 | COMe | H | H | H |  |  | |
| 1-40 | Me | H | H | H |  |  | [210]dec. |
| 1-41 | COOEt | H | H | H |  |  | [235-237] |
| 1-42 | Me | H | H | H |  |  | NMR |
| 1-43 | Me | H | H | H |  |  | NMR |
| 1-44 | Me | H | H | H |  |  | NMR |
| 1-45 | Me | H | H | H |  |  | [160-163] |

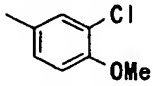
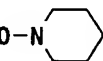
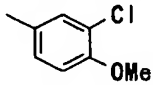
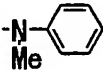
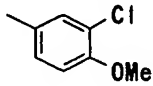
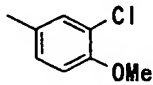

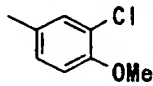
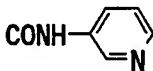
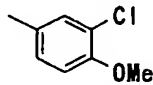
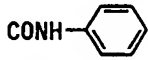
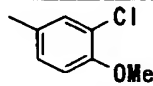
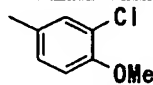

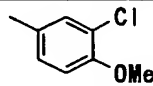
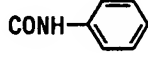
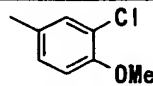
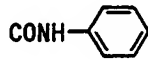

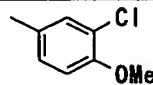
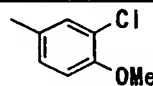
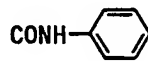
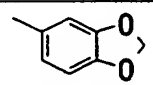
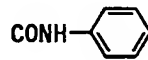
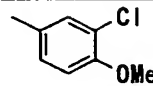
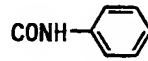
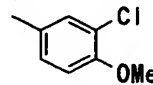
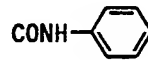
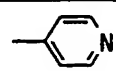
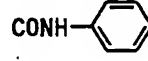
第 1 表 (続き)

| 化合物 番号 | r_1 | r_2 | r_3 | R_1 | R_2 | R_3 | 物理恒数 []: 融点 $^{\circ}\text{C}$ |
|-----------|--------------------|-------|-------|-------|---|--|------------------------------------|
| 1-46 | COOMe | H | H | H |  |  | [155-157] |
| 1-47 | H | H | H | H |  |  | [95-97] |
| 1-48 | CONHEt | H | H | H |  |  | [210-212] |
| 1-49 | COOEt | H | H | H |  |  | NMR |
| 1-50 | COOEt | H | H | H |  |  | [195-197] |
| 1-51 | COOEt | H | H | H |  |  | [100-102] |
| 1-52 | CO ₂ Me | H | H | H |  |  | |
| 1-53 | Me | H | H | H |  |  | [108-111] |
| 1-54 | iPr | H | H | H |  | CONHCH ₂ COOMe | [155-157] |
| 1-55 | iPr | H | H | H |  |  | [90] |
| 1-56 | Me | H | H | H |  | COOEt | NMR |
| 1-57 | Me | H | H | H |  |  | [183]dec. |
| 1-58 | Me | H | H | H |  |  | [165]dec. |
| 1-59 | Me | H | H | H |  |  | [135]dec. |
| 1-60 | Me | H | H | H |  |  | [145]dec. |

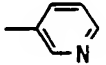
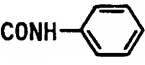
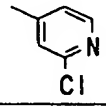
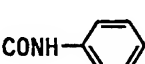
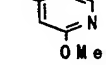
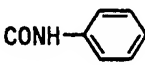
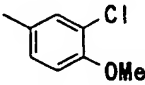
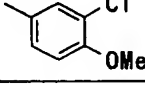
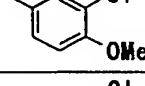
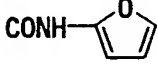
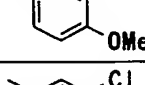
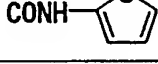
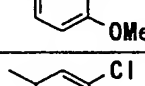

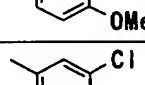
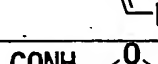
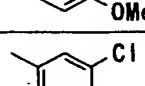
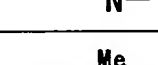
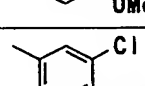
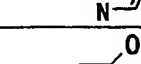
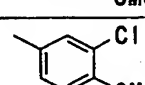
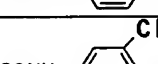
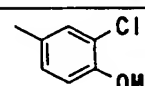
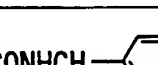
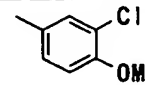
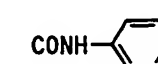
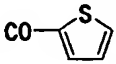
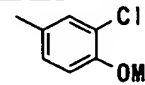
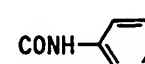
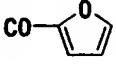
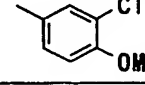
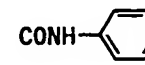
第 1 表(続き)

| 化合物 番号 | r_1 | r_2 | r_3 | R_1 | R_2 | R_3 | 物理恒数 []: 融点 $^{\circ}\text{C}$ |
|-----------|------------------------|-------|-------|-------|---|--|------------------------------------|
| 1-61 | Me | H | H | H |  | $\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$ | [222]dec. |
| 1-62 | Me | H | H | H |  | $\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OMe}$ | [210]dec. |
| 1-63 | Me | H | H | H |  | $\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_{11}$ | [190]dec. |
| 1-64 | Me | H | H | H |  | $\text{CO}-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \text{O}$ | [220]dec. |
| 1-65 | CH_2Ph | H | H | H |  | COOMe | [168-170] |
| 1-66 | CH_2Ph | H | H | H |  | COOH | [235-238] |
| 1-67 | CH_2Ph | H | H | H |  | $\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_5$ | [180]dec. |
| 1-68 | CH_2Ph | H | H | Me |  | COOMe | (S) 体 [160-161] |
| 1-69 | Me | H | H | H |  | COOEt | [175-176] |
| 1-70 | CH_2Ph | H | H | Me |  | $\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_5$ | (S) 体 [111-112] |
| 1-71 | Me | H | H | H |  | COOH | [270]dec. |
| 1-72 | Me | H | H | H |  | $\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_5$ | [165]dec. |
| 1-73 | iPr | H | H | H |  | COOEt | [183] |
| 1-74 | iPr | H | H | H |  | COOH | [160]dec. |
| 1-75 | iPr | H | H | H |  | $\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_5$ | [180]dec. |
| 1-76 | iPr | H | H | H |  | CONHcPr | [112-114] |

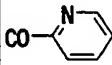
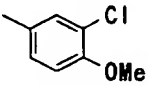
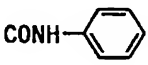
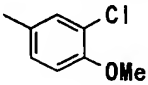
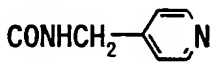
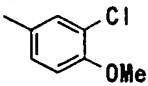
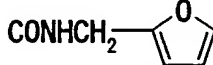
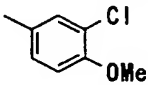
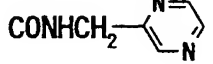
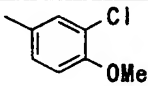
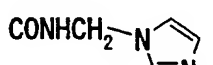
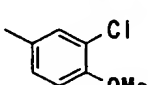
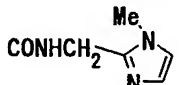
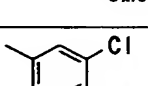
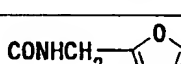
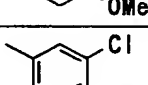
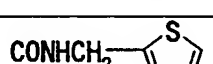
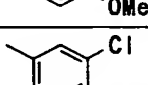
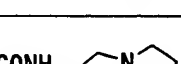
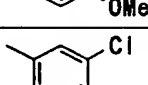
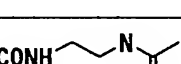
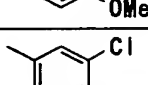
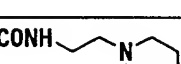
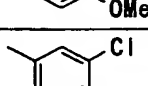
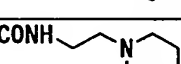
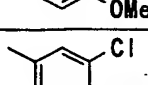
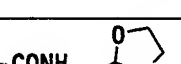
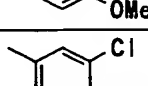
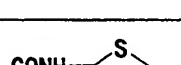
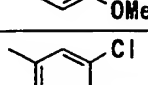

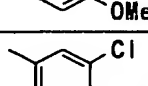
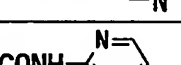
第 1 表(続き)

| 化合物 番号 | r_1 | r_2 | r_3 | R_1 | R_2 | R_3 | 物理恒数 []: 融点 $^{\circ}\text{C}$ |
|-----------|---|-------|-------|-------|---|--|------------------------------------|
| 1-77 | Me | H | H | H |  | $\text{CO}-\text{N}$  | [200] dec. |
| 1-78 | Me | H | H | H |  | $\text{CO}-\text{N}$  | [181] |
| 1-79 | Me | H | H | H |  | CONHCH_2Ph | [197] dec. |
| 1-80 | Me | H | H | H |  | $\text{CONH}-$  $-\text{COOMe}$ | [175] dec. |
| 1-81 | Me | H | H | H |  | $\text{CONH}-$  | [145-147] |
| 1-82 | COOEt | H | H | H |  | $\text{CONH}-$  | [190-192] |
| 1-83 | Me | H | H | H |  | CONH_2 | [230] dec. |
| 1-84 | COOEt | H | H | H |  | COOCH_2Ph | [164-166] |
| -85 | $\text{COO}-$  | H | H | H |  | $\text{CONH}-$  | [165-167] |
| 1-86 | COOMe | H | H | H |  | $\text{CONH}-$  | |
| 1-87 | $\text{COO}-$  | H | H | H |  | COOEt | |
| 1-88 | H | H | H | H |  | $\text{CONH}-$  | |
| 1-89 | H | H | H | H |  | $\text{CONH}-$  | |
| 1-90 | COPh | H | H | H |  | $\text{CONH}-$  | |
| 1-91 | SO_2Me | H | H | H |  | $\text{CONH}-$  | |
| 1-92 | Me | H | H | H |  | $\text{CONH}-$  | |

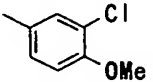
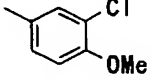
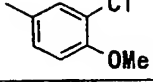
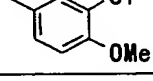
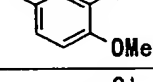
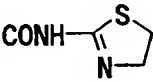
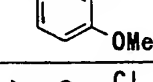
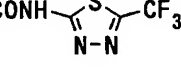
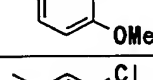
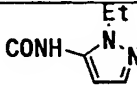
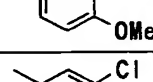
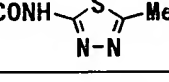
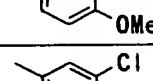
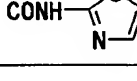
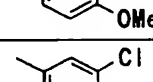
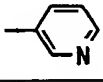
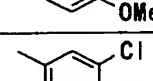
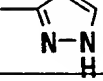
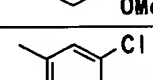
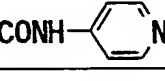
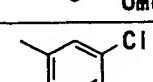
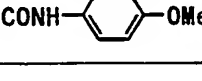
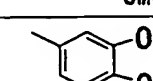
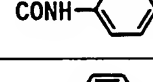
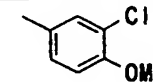
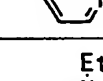

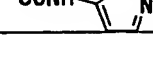
第 1 表(続き)

| 化合物 番号 | r_1 | r_2 | r_3 | R_1 | R_2 | R_3 | 物理恒数 []: 融点 $^{\circ}\text{C}$ |
|-----------|---|-------|-------|-------|---|--|------------------------------------|
| 1-93 | Me | H | H | H |  | CONH-  | |
| 1-94 | Me | H | H | H |  | CONH-  | |
| 1-95 | Me | H | H | H |  | CONH-  | |
| 1-96 | Me | H | H | H |  | CONHNHPh | |
| 1-97 | Me | H | H | H |  | CONHNHMe | |
| 1-98 | Me | H | H | H |  | CONH-  | |
| 1-99 | Me | H | H | H |  | CONH-  | |
| 1-100 | Me | H | H | H |  | CONH-  | |
| 1-101 | Me | H | H | H |  | CONH-  | |
| 1-102 | Me | H | H | H |  | CONH-  | |
| 1-103 | Me | H | H | H |  | CONH-  | |
| 1-104 | Me | H | H | H |  | CONH-  | |
| 1-105 | Me | H | -H- | H |  | CONH-  | |
| 1-106 | Me | H | H | H |  | CONHCH ₂ -  | |
| 1-107 |  | H | H | H |  | CONH-  | |
| 1-108 |  | H | H | H |  | CONH-  | |

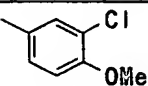

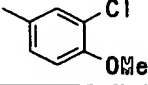

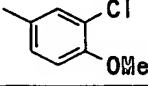

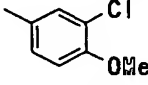

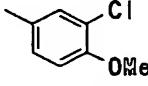

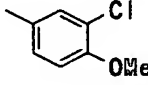

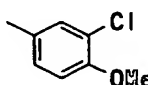
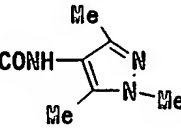
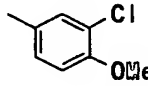

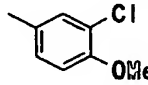

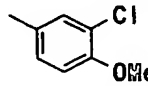

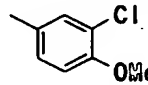

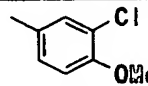

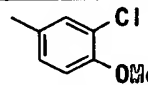

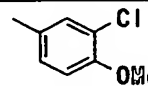
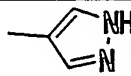
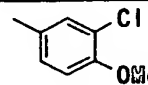
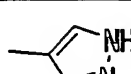
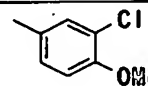
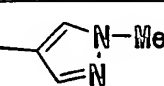
第 1 表(続き)

| 化合物 番号 | r_1 | r_2 | r_3 | R_1 | R_2 | R_3 | 物理恒数 []: 融点℃ |
|-----------|---|-------|-------|-------|---|--|------------------|
| 1-109 |  | H | H | H |  |  | |
| 1-110 | Me | H | H | H |  |  | |
| 1-111 | Me | H | H | H |  |  | [200]dec. |
| 1-112 | Me | H | H | H |  |  | |
| 1-113 | Me | H | H | H |  |  | |
| 1-114 | Me | H | H | H |  |  | |
| 1-115 | Me | H | H | H |  |  | |
| 1-116 | Me | H | H | H |  |  | |
| 1-117 | Me | H | H | H |  |  | [170-173] |
| 1-118 | Me | H | H | H |  |  | [120-122] |
| 1-119 | Me | H | H | H |  |  | [163-165] |
| 1-120 | Me | H | H | H |  |  | [167-169] |
| 1-121 | Me | H | H | H |  |  | [127-128] |
| 1-122 | COOEt | H | H | H |  |  | [115-117] |
| 1-123 | COOEt | H | H | H |  |  | [175-177] |
| 1-124 | COOEt | H | H | H |  |  | [113-116] |

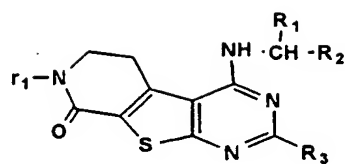
第 1 表(続き)

| 化合物 番号 | r_1 | r_2 | r_3 | R_1 | R_2 | R_3 | 物理恒数 []: 融点℃ |
|-----------|-------|-------|-------|-------|---|--|------------------|
| 1-125 | COOEt | H | H | H |  | CONHNH ₂ | NMR |
| 1-126 | COOEt | H | H | H |  | CHO | NMR |
| 1-127 | Me | H | H | H |  | CONHNHPh | {240} dec. |
| 1-128 | Me | H | H | H |  | CONHOPh | {195-197} |
| 1-129 | Me | H | H | H |  | CONH-  | {120-121} |
| 1-130 | Me | H | H | H |  | CONH-  | {141-143} |
| 1-131 | Me | H | H | H |  | CONH-  | NMR |
| 1-132 | Me | H | H | H |  | CONH-  | {178-180} |
| 1-133 | Me | H | H | H |  | CONH-  | 塩酸塩 {183-185} |
| 1-134 | COOEt | H | H | H |  |  | 塩酸塩 NMR |
| 1-135 | Me | H | H | H |  |  | 塩酸塩 NMR |
| 1-136 | Me | H | H | H |  | CONH-  | 塩酸塩 {223-224} |
| 1-137 | Me | H | H | H |  | CONH-  | 塩酸塩 {176-177} |
| 1-138 | iPr | H | H | H |  | CONH-  | 塩酸塩 {180-182} |
| 1-139 | COOEt | H | H | H |  |  | 塩酸塩 {150-152} |
| 1-140 | Me | H | H | H |  | CONH-  | 塩酸塩 NMR |

第 1 表(続き)

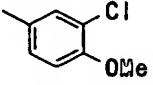
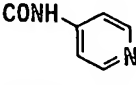
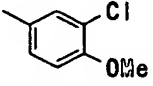
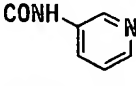
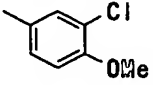
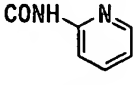
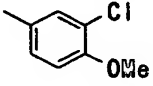
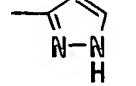
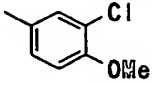
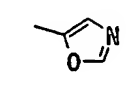
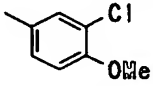
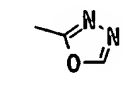
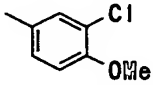
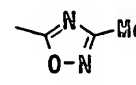
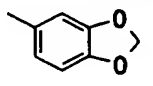
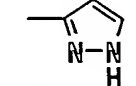
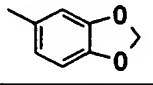
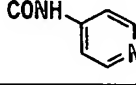
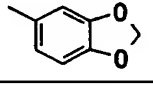
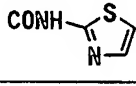
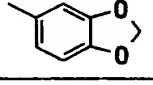
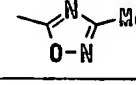
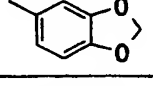
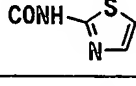
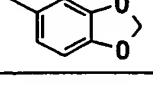
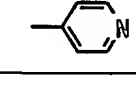
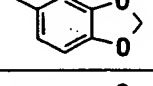
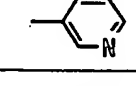
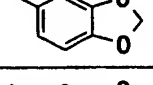
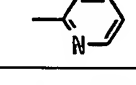
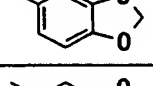
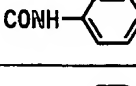
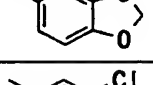
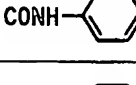
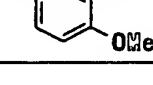
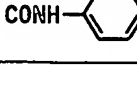
| 化合物 番号 | r_1 | r_2 | r_3 | R_1 | R_2 | R_3 | 物理恒数 []: 融点 $^{\circ}\text{C}$ |
|-----------|------------------------|-------|-------|-------|---|---|------------------------------------|
| 1-141 | COMe | H | H | H |  |  | 塩酸塩 NMR |
| 1-142 | Me | H | H | H |  | CONH-  | 塩酸塩 [185-187] |
| 1-143 | H | H | H | H |  |  | 塩酸塩 [228-231] |
| 1-144 | CH_2Ph | H | H | H |  | CONH-  | 塩酸塩 [168-170] |
| 1-145 | CO_2Et | H | H | H |  | CONH-  | |
| 1-146 | Me | H | H | H |  | CONH-  | |
| 1-147 | Me | H | H | H |  | CONH-  | [128-130] |
| 1-148 | Me | H | H | H |  | CONH-  | |
| 1-149 | COMe | H | H | H |  | CONH-  | |
| 1-150 | COMe | H | H | H |  | CONH-  | |
| 1-151 | COMe | H | H | H |  | CONH-  | |
| 1-152 | COMe | H | H | H |  | CONH-  | |
| 1-153 | COMe | H | H | H |  | CONH-  | |
| 1-154 | Me | H | H | H |  |  | |
| 1-155 | CO_2Et | H | H | H |  |  | |
| 1-156 | Me | H | H | H |  |  | |

第 2 表

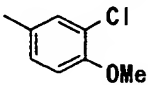
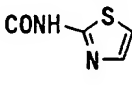
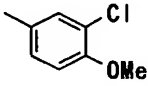
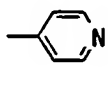
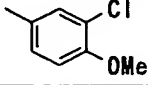
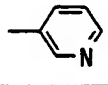
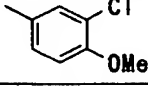
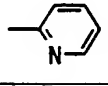
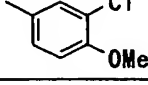
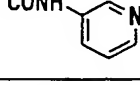
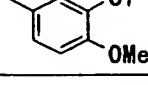
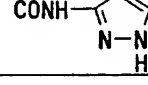


| 化合物 番号 | r_1 | R_1 | R_2 | R_3 | 物理恒数 []: 融点 $^{\circ}\text{C}$ |
|-----------|-------|-------|-------|------------------------------------|------------------------------------|
| 2-1 | Me | H | | | |
| 2-2 | Me | H | | | |
| 2-3 | Me | H | | | |
| 2-4 | Me | H | | | |
| 2-5 | Me | H | | | |
| 2-6 | Me | H | | | |
| 2-7 | Me | H | | | |
| 2-8 | H | H | | | |
| 2-9 | COMe | H | | | |
| 2-10 | iPr | H | | CH_2COOEt | NMR |
| 2-11 | Me | H | | $\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_5$ | [128-130] |
| 2-12 | Me | H | | COOEt | [235-236] |
| 2-13 | Me | H | | COOH | [218-220] |
| 2-14 | Me | H | | $\text{CONH}-\text{thiazol-2-yl}$ | |

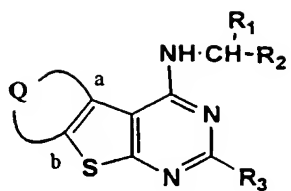
第2表 (つづき)

| | | | | | |
|------|----|----|---|---|--|
| 2-15 | Me | H |  |  | |
| 2-16 | Me | H |  |  | |
| 2-17 | Me | H |  |  | |
| 2-18 | Me | H |  |  | |
| 2-19 | Me | H |  |  | |
| 2-20 | Me | H |  |  | |
| 2-21 | Me | H |  |  | |
| 2-22 | Me | H |  |  | |
| 2-23 | Me | H |  |  | |
| 2-24 | Me | H |  |  | |
| 2-25 | Me | H |  |  | |
| 2-26 | Me | Me |  |  | |
| 2-27 | Me | Me |  |  | |
| 2-28 | Me | H |  |  | |
| 2-29 | Me | H |  |  | |
| 2-30 | Me | H |  |  | |
| 2-31 | Et | H |  |  | |
| 2-32 | Et | H |  |  | |

第2表 (つづき)

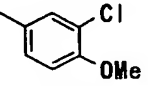

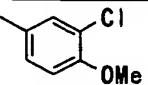

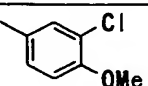

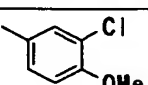

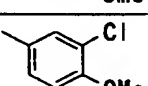

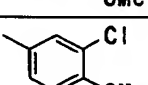

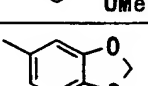

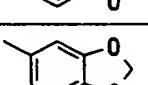

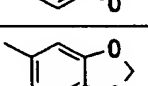

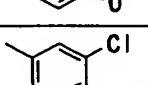

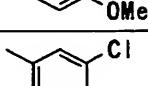
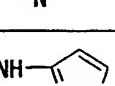
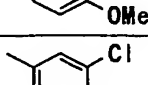
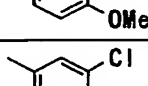
| | | | | | |
|------|----|---|---|---|--|
| 2-33 | Et | H |  |  | |
| 2-34 | Et | H |  |  | |
| 2-35 | Et | H |  |  | |
| 2-36 | Et | H |  |  | |
| 2-37 | Et | H |  |  | |
| 2-38 | Me | H |  |  | |

第 3 表



| 化合物 番号 | Q | R ₁ | R ₂ | R ₃ | 物理恒数 []: 融点℃ |
|-----------|---------------------------------|----------------|----------------|----------------|------------------|
| 3-1 | (CH ₂) ₄ | H | | COOEt | [151-153] |
| 3-2 | (CH ₂) ₄ | H | | CONH- | [210-211] |
| 3-3 | (CH ₂) ₃ | H | | CONH- | [190]dec. |
| 3-4 | CH=CHCH=CH | H | | CONH- | [158-160] |
| 3-5 | (CH ₂) ₃ | H | | CONH- | |
| 3-6 | (CH ₂) ₄ | H | | CONH- | |
| 3-7 | (CH ₂) ₄ | H | | CONH- | |
| 3-8 | (CH ₂) ₄ | H | | CONH- | |
| 3-9 | (CH ₂) ₄ | H | | CONH- | |
| 3-10 | (CH ₂) ₄ | H | | CONH- | |
| 3-11 | (CH ₂) ₃ | H | | CONH- | |
| 3-12 | (CH ₂) ₃ | H | | CONH- | |
| 3-13 | (CH ₂) ₃ | H | | CONH- | |
| 3-14 | (CH ₂) ₃ | H | | CONH- | |

第 3 表 (つづき)

| 化合物 番号 | Q | R ₁ | R ₂ | R ₃ | 物理恒数 [] : 融点℃ |
|-----------|---------------------------------|----------------|---|---|-------------------|
| 3-15 | CH=CHCH=CH | H |  | CONH-  | |
| 3-16 | CH=CHCH=CH | H |  | CONH-  | |
| 3-17 | CH=CHCH=CH | H |  | CONH-  | |
| 3-18 | (CH ₂) ₄ | Me |  | CONH-  | |
| 3-19 | (CH ₂) ₃ | Me |  | CONH-  | |
| 3-20 | CH=CHCH=CH | Me |  | CONH-  | |
| 3-21 | (CH ₂) ₄ | H |  | CONH-  | |
| 3-22 | (CH ₂) ₃ | H |  | CONH-  | |
| 3-23 | CH=CHCH=CH | H |  | CONH-  | |
| 3-24 | CH=CHCH=CH | H |  | CONH-  | |
| 3-25 | CH=CHCH=CH | H |  | CONH-  | |
| 3-26 | (CH ₂) ₄ | H |  | CH=CHCONHPh | |
| 3-27 | (CH ₂) ₄ | H |  | CH ₂ CH ₂ CONHPh | |

第 4 表 NMR データ

| 化合物 番号 | ^1H -NMR (CDCl ₃ , δ ppm) |
|-----------|--|
| 1-2 | 8.7(2H,d),8.3(2H,d),6.8-6.9(3H,m),6.0(2H,s),5.5(1H,br),4.8(2H,d), 4.7(2H,brs),4.2(2H,q),3.8(2H,t),3.0(2H,brs),1.3(3H,t) |
| 1-42 | 7.65 (1H, s) , 7.3 (1H, d) , 7.1 (1H, d) , 7.1-7.0 (3H, m) , 5.6(1H, t) , 5.1 (2H, s) , 4.5(2H, d) , 3.85 (3H, s) , 3.6 (2H, s) , 2.95 (2H, brs) , 2.75 (2H, t) , 2.45 (3H, s) |
| 1-43 | 7.65 (1H, s) , 7.35 (1H, s) , 7.2 (1H, d) , 7.0 (1H, s) , 6.85 (1H, d) , 5.5 (1H, t) , 4.7 (2H, d) , 3.85 (3H, s) , 3.65 (2H, s) , 3.0 (2H, brs) , 2.8 (2H, t) , 2.5 (3H, s) |
| 1-44 | 8.0 (1H, s) , 7.8 (1H, s) , 7.4 (1H, s) , 7.25 (1H, d) , 6.9 (1H, d) , 5.55 (1H, t) , 4.75 (2H, d) , 3.9 (3H, s) , 3.65 (2H, s) , 3.0 (2H, brs) , 2.8 (2H, t) , 2.5 (3H, s) |
| 1-49 | 7.65 (1H, s) , 7.4 (1H, s) , 7.25 (1H, d) , 7.0 (1H, s) , 6.9 (1H, d) , 5.5 (1H, brs) , 4.75 (2H, d) , 4.7 (2H, s) , 4.2 (2H, q) , 3.9 (3H, s) , 3.8 (2H, t) , 2.9 (2H, brs) , 1.3 (3H, t) |
| 1-56 | 7.5(1H,t),7.3(2H,s),4.6(2H,d),4.3(2H,q),3.8(5H,s),3.7(3H,s),3.1(2H,brs), 2.9(2H,brs),1.3(3H,t) |
| 1-125 | 8.8 (1H s) , 7.4 (1H s) , 7.2 (1H d) , 6.9 (1H d) , 5.6 (1H br) , 4.7(4H,m), 4.2-4.3 (4H m) , 3.9 (3H s) , 3.8 (2H t) , 3.0 (2H brs) , 1.3 (3H t) |
| 1-126 | 10.0 (1H, s) , 7.4(1H, s) , 7.3 (1H, d) , 6.9 (1H, d) , 5.6 (1H, br) , 4.7-4.8 (4H, m) , 4.2 (2H, q) , 3.9 (3H, s) , 3.8 (2H, t) , 3.0 (2H, brs) , 1.3 (3H, t) |
| 1-131 | 7.6-7.4(4H, m) , 7.05 (1H, d) , 6.25 (1H, s) , 4.8 (2H, d) , 3.95 (2H, q) , 3.8 (3H, s) , 3.6 (2H, brs) , , 3.1 (2H, brs) , 2.75 (2H, brs) , 2.4 (3H, s) , 1.25 (3H t) |
| 1-134 | 9.6 (1H, s) , 9.5 (1H, d) , 8.8 (1H, d) , 8.0 (1H, t) , 7.4 (1H, s) , 7.3 (1H, d) , 7.0 (1H, d) , 6.9 (1H, br) , 4.8 (2H, brs) , 4.7 (2H, S) , , 4.2 (2H, q) , 3.8 (3H, s) , 3.8 (2H, brs) , 3.2 (2H, brs) , 1.3 (3H, t) |
| 1-135 | 8.0 (1H, br) , 7.8 (1H, s) , 7.6 (1H, s) , 7.5 (1H, d) , 7.1 (1H, d) , 7.0 (1H, s) , 4.8 (2H, br) , 4.4 (2H, br) , 3.8(3H, s) , 3.7 (2H, br) , 3.4 (2H, br) , 2.9 3H, s) |
| 1-140 | 7.9 (1H, br) , 7.6 (1H, s) , 7.5 (1H, s) , 7.4 (1H, d) , 7.1 (1H, d) , 6.3 (1H s) , 4.8 (2H, br) , 4.5 (2H, br) , 4.0 (2H, q) , 3.8 (3H, s) , 3.5 (4H, br) , 2.9 (3H, s) , 1.3 (3H, t) |
| 1-141 | 9.5 (1H, s) , 9.2 (1H, d) , 9.0 (1H, d) , 8.1 (1H, m) , 7.7 (1H, m) , 7.6 (1H, s) , 7.5 (1H, d) , 7.1(1H, d) , 4.8(4H, brs) , 3.8 (5H, brs) , 3.2 (2H, br) , 2.1 (3H, s) |
| 2-10 | 7.4(1H,s),7.25(1H,dd),6.9(2H,d),5.4(1H,t),4.95(1H,m),4.7(2H,d), 4.2(2H,q),3.9(5H,s),3.55(2H,t),3.05(2H,t),1.25(3H,t),1.2(6H,d) |

産業上の利用可能性：

次に、本発明化合物の薬理活性を示す。

薬理試験例 1 ホスホジエステラーゼの阻害作用

ヒト血小板およびイヌ心臓、腎臓からのサイクリックヌクレオチドホスホジエステラーゼは、Thompsonら (Thompson W. J., et al., *Advances in Cyclic Nucleotide Research* 10, 69-92, 1979) の方法に準じ、DEAE-celluloseカラムクロマトグラフィー (Whatman社、DE-52、 $\phi 3.2 \times 13$ cm) 上、70~1000 mM 酢酸ナトリウムの濃度勾配法で溶出させ、各アイソザイムに分離した。血小板からは、PDE5 (cGMP specific PDE) および PDE3 (cGMP inhibitable cAMP PDE) を、心臓からは、PDE1 (Ca-calmodulin activatable PDE) を、腎臓からは、PDE4 (cGMP non-inhibitable cAMP PDE) を分離した。ホスホジエステラーゼ活性は、Thompsonらの方法を一部改変して測定した。すなわち、 $1 \mu\text{M}$ の $[3\text{H}]$ -cAMP または $[3\text{H}]$ -cGMP をホスホジエステラーゼで分解し、生成した $5'$ -AMP または $5'$ -GMP をヘビ毒 (Sigma V7000) によって、adenosine あるいは guanosine に分解させた。この反応液を陰イオン交換樹脂 (Bio-Rad社、AG1-X8) に添加し、未吸着のadenosine あるいは guanosine を液体シンチレーションカウンターによって計測した。濃度阻害曲線から酵素活性を50%抑制する濃度 (IC50) を求めた。その結果を第5表に示す。

第 5 表

| 化合物 番号 | PDE 阻害活性 : IC50 (nM) | | | | |
|-----------|----------------------|--------|--------|--------|-------|
| | PDE 1 | PDE 2 | PDE 3 | PDE 4 | PDE 5 |
| 1-1 | >10000 | 3900 | >10000 | >10000 | 0.92 |
| 1-4 | >10000 | 2700 | 6100 | 2000 | 2.6 |
| 1-5 | >10000 | >10000 | >10000 | 2500 | 0.54 |
| 1-6 | 5500 | >10000 | >10000 | 3600 | 50 |
| 1-7 | >10000 | 2000 | 5400 | 3700 | 2.4 |
| 1-54 | >10000 | >10000 | 10000 | >10000 | 33 |

第 5 表(つづき)

| 化合物 番号 | PDE阻害活性：IC ₅₀ (nM) | | | | |
|-----------|-------------------------------|--------|--------|--------|-------|
| | PDE 1 | PDE 2 | PDE 3 | PDE 4 | PDE 5 |
| 1-55 | >10000 | >10000 | >10000 | 2000 | 62 |
| 1-57 | >10000 | >10000 | >10000 | >10000 | 0.55 |
| 1-58 | >10000 | >10000 | >10000 | >10000 | 2.1 |
| 1-59 | >10000 | 6100 | 7600 | 3400 | 78 |
| 1-60 | >10000 | >10000 | >10000 | 3600 | 14 |
| 1-61 | >10000 | >10000 | >10000 | >10000 | 0.92 |
| 1-62 | >10000 | >10000 | >10000 | >10000 | 2.4 |
| 1-63 | >10000 | >10000 | >10000 | >10000 | 0.38 |
| 1-65 | >10000 | >10000 | >10000 | >10000 | 91 |
| 1-67 | >10000 | >10000 | >10000 | >10000 | 0.39 |
| 1-69 | >10000 | >10000 | >10000 | >10000 | 31 |
| 1-72 | >10000 | >10000 | >10000 | >10000 | 1.8 |
| 1-75 | >10000 | >10000 | >10000 | 8400 | 1.4 |
| 1-76 | >10000 | >10000 | >10000 | >10000 | 56 |
| 1-79 | 670 | >10000 | >10000 | 5100 | 16 |
| 1-80 | >10000 | 3300 | >10000 | 4100 | 53 |
| 1-81 | >10000 | >10000 | >10000 | 6400 | 6.0 |
| 1-83 | 1300 | 3100 | >10000 | >10000 | 75 |
| 2-10 | >10000 | >10000 | 7400 | 8000 | 39 |
| 3-2 | >10000 | >10000 | >10000 | >10000 | 0.39 |
| 対象薬 | 2000 | 30000 | 53000 | >10000 | 14 |

対象薬：Sildenafil

薬理試験例 2 血管拡張作用

血管拡張作用は、平田健一と横山光宏の方法（動脈硬化＋高脂血症研究ストラテジー、秀潤社、275－277頁、1996年）に記載された方法に準じて以下のように行った。

Sprague-Dawley系雄性ラット（体重180－360g）より胸部大動脈を

摘出し、余分な結合組織を取り除いた後、血管を5 mmごとに切断し、リング標本としてマグヌス法(37℃)により評価した。栄養液は5%炭酸ガス、95%酸素ガスで通気したクレブス-ヘンゼライト栄養液を用いた。標本は約60分間平衡化した後、1 μ Mのフェニレフリンを添加し、収縮させた。2回目のフェニレフリン収縮時に、1 μ Mのアセチルコリンを添加し、内皮細胞依存性の弛緩反応を確認した。3回目のフェニレフリン収縮時に、被験薬物を累積的に添加し、その弛緩作用を観察した。被験物質はすべてDMSOに溶解して実験に用いた。被験薬物の評価は、各濃度に対する血管弛緩率(最大弛緩は、100 μ Mのパパベリンを添加して得た)から得た50%弛緩率(EC50)にて行った。その結果を第6表に示す。

第 6 表

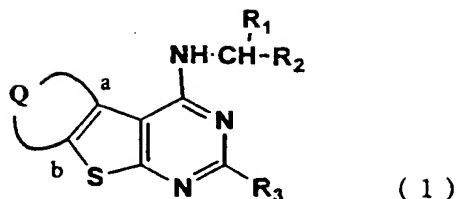
| 化合物 番号 | 血管拡張作用 EC50 (nM) | 化合物 番号 | 血管拡張作用 EC50 (nM) |
|-----------|---------------------|-----------|---------------------|
| 1-1 | 86 | 1-62 | 7.2 |
| 1-4 | 19 | 1-63 | 4.8 |
| 1-5 | 8.1 | 1-65 | 260 |
| 1-6 | 16 | 1-67 | 82 |
| 1-7 | 9.5 | 1-69 | 18 |
| 1-9 | 6.3 | 1-72 | 7.4 |
| 1-15 | 2.1 | 1-75 | 9.3 |
| 1-54 | 19 | 1-76 | 26 |
| 1-55 | 180 | 1-79 | 18 |
| 1-57 | 2.7 | 1-80 | 25 |
| 1-58 | 5.1 | 1-81 | 3.1 |
| 1-59 | 7.6 | 2-10 | 18 |
| 1-60 | 7.5 | | |
| 1-61 | 8.7 | 対照薬 | 6.1 |

対象薬: Sildenafil

上記のように本発明化合物は、阻害強度が強く、選択性の高いcGMP特異的PDE阻害作用、血管拡張作用を有し、たとえば、高血圧、心不全、心筋梗塞、狭心症、動脈硬化、PTCA後再狭窄、心臓浮腫、肺高血圧症、腎不全、腎浮腫、肝浮腫、喘息、気管支炎、痴呆、免疫不全、緑内障またはインポテンツなどの予防および/または治療に有用である。

請求の範囲

1. 一般式(1)



[式中、Qは、a から b に結合して、式 $(CH_2)_n - N(r_1) - C(r_2)(r_3)$, $CH=CH-CH=CH$ または $(CH_2)_m$ で表される基を表す。

r_1 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 G_1 で置換されてもよいベンジル基、式 $C(=O)r_4$ または式 $C(=O)Or_5$ で表される基を表す。

r_2 , r_3 は、それぞれ独立して、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 G_1 で置換されてもよいフェニル基を表すか、または r_2 , r_3 が一緒になって、オキソを表す。

r_4 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 G_1 で置換されてもよいフェニル基 または G_3 で置換されてもよいN, OもしくはS原子を1~4個含む飽和または不飽和のヘテロ環基を表す。

r_5 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基または G_1 で置換されてもよいフェニル基を表す。

n は、1、2または3を、 m は、3、4または5を表す。

R_1 は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表す。

R_2 は、 G_1 で置換されてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、 G_2 で置換されてもよいフェニル基または G_3 で置換されてもよいN, OもしくはS原子を1~4個含む飽和または不飽和のヘテロ環基を表す。


R_3 は、 G_3 で置換されてもよいN, OもしくはSを1~4個含む飽和または不飽和のヘテロ環基、式 $(CH_2)_k C(=O)R_4$ または式 $CH=CHC(O)R_4$ で表される基を表す。

R_4 は、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 G_2 で置換されてもよいフェノキシ基、 G_2 で置換されてもよいベンジルオキシ基、式 Nr_6r_7 または式 $NHNr_8r_9$

で表される基を表

r_6 、 r_8 は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表し、

r_7 、 r_9 は、水素原子、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基もしくは G_3 で置換されてもよいN、OもしくはS原子を1～4個含む飽和または不飽和のヘテロ環で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、 G_1 で置換されてもよいフェニル基、 G_1 で置換されてもよいベンジル基または、 G_3 で置換されてもよいN、OもしくはS原子を1～4個含む飽和または不飽和のヘテロ環基を表す。

または、 r_6 、 r_7 は、Nと一緒に、環  (Yは、O、 CH_2 または Nr_{10} を表す。)を形成してもよい。

r_{10} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 G_1 で置換されてもよいフェニル基または G_1 で置換されてもよいベンジル基を表す)を表し、

kは0、1または2を表す。

G_1 は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基を、

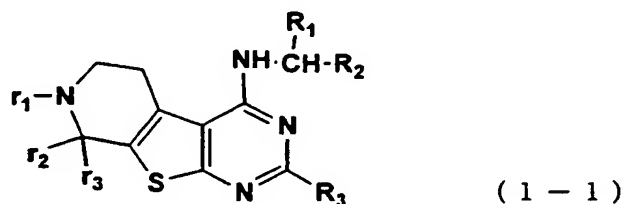
G_2 は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基または C_{1-2} アルキレンジオキシ基を、

G_3 は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基または C_{1-6} アルコキシカルボニル基を表す。

ベンゼン環、シクロアルキルもしくはヘテロ環上のこれら、 G_1 、 G_2 、 G_3 の置換基は、2つ以上置換されていてもよく、2つ以上のときは同一でも相異なってもよい。

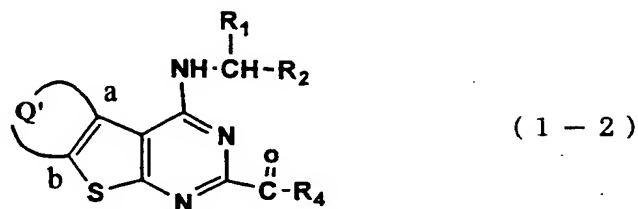
但し、 R_3 が G_3 で置換されてもよいN、OもしくはS原子を1～4個含む飽和または不飽和のヘテロ環基を表すとき、Qは、 $(CH_2)_n - N(r^1) - C(r^2)(r^3)$ (r^1 、 r^2 、 r^3 およびnは前記と同一の意味を表す。)を表し、Qが、 $(CH_2)_m$ または $CH=CH-CH=CH$ のとき、 R_4 がアニリノ基であるか若しくは $k=0$ である。)で表されるチエノピリミジン化合物およびその薬学的に許容される塩。

2. 一般式 (1-1)



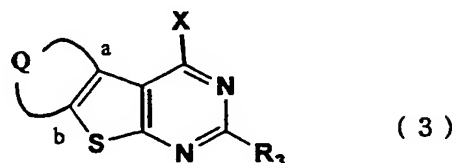
(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 r_1 および r_3 は請求項 1 と同じ意味を表す。) で表される請求項 1 記載の化合物。

3. 一般式 (1-2)



(式中、 Q' は、 a から b に結合して、式 $CH=CH-CH=CH$ または $(CH_2)_m$ で表される基を表し、 R_1 、 R_2 、 R_4 および m は請求項 1 と同一の意味を表す。) で表される請求項 1 記載の化合物。

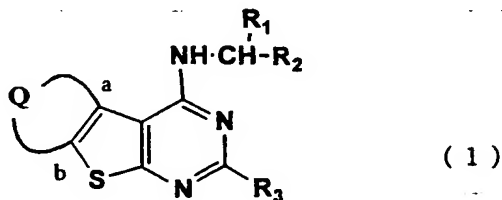
4. 一般式 (3)



(式中、 Q および R_3 は請求項 1 と同じ意味を表し、 X は、ハロゲン原子を表す。) で表される化合物と一般式 (4)



(式中、 R_1 および R_2 は請求項 1 と同じ意味を表す。) で表される化合物とを反応させることを特徴とする一般式 (1)



(式中、 Q 、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は前記と同じ意味を表す。) で表される化合物の製造法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/01957

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D495/04, 495/14//A61K31/519, A61P43/00, 9/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D495/04, 495/14//A61K31/519, A61P43/00, 9/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN)

REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| X | JP, 1-313480, A (Nippon Soda Co., Ltd.), 18 December, 1989 (18.12.89), Claim 1, 2 (Family: none) | 1-4 |
| X | Pharmazie, Vol.46, No.6, (1991), R. Pech, "Über Thienoverbindungen11.Mitteilung:Darstellung 4-aminosubstituierter Thieno [2,3-d] pyrimidin-2-ylcarbonsäurederivate," pp.422-423 | 1,3,4 |
| PX | WO, 99/28325, A1 (MERCK PATENT GMBH), 10 June, 1999 (10.06.99), Claims 1,3 & DE, 19752952, A & AU, 9919625, A | 1,3,4 |
| A | WO, 98/06722, A1 (MERCK PATENT GMBH), 19 February, 1998 (19.02.98) & EP, 920431, A1 & DE, 19632423, A & AU, 9742035, A & CN, 1227560, A & NO, 9900643, A | 1-4 |
| A | WO, 98/17668, A1 (MERCK PATENT GMBH), 30 April, 1998 (30.04.98) | 1-4 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

| | |
|---|---|
| * Special categories of cited documents: | "T" later document published after the international filing date or |
| "A" document defining the general state of the art which is not | priority date and not in conflict with the application but cited to |
| considered to be of particular relevance | understand the principle or theory underlying the invention |
| "E" earlier document but published on or after the international filing | "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be |
| date | considered novel or cannot be considered to involve an inventive |
| "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is | step when the document is taken alone |
| cited to establish the publication date of another citation or other | "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be |
| special reason (as specified) | considered to involve an inventive step when the document is |
| "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other | combined with one or more other such documents, such |
| means | combination being obvious to a person skilled in the art |
| "P" document published prior to the international filing date but later | "&" document member of the same patent family |
| than the priority date claimed | |

Date of the actual completion of the international search
22 June, 2000 (22.06.00)Date of mailing of the international search report
04 July, 2000 (04.07.00)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP00/01957

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| | & EP, 934321, A1 & DE, 19644228, A & AU, 9749450, A & BR, 9712652, A & NO, 9901951, A | |

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl¹ C07D495/04, 495/14//A61K31/519, A61P43/00, 9/08

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl¹ C07D495/04, 495/14//A61K31/519, A61P43/00, 9/08

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN)

REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| X | JP, 1-313480, A (日本曹達株式会社) 18.12月. 1989 (18.12.89) 特許請求の範囲第1項及び第2項 (ファミリーなし) | 1-4 |
| X | Pharmazie, Vol. 46, No. 6, (1991), R. Pech, "Über Thienoverbindungen 11. Mitteilung: Darstellung 4-aminosubstituierter Thieno[2,3- d]pyrimidin-2-ylcarbonsäurederivate, "p. 422-423 | 1, 3, 4 |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

22.06.00

国際調査報告の発送日

04.07.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内田 淳子

4C

8115

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|---|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| P X | WO, 99/28325, A1 (MERCK PATENT GMBH) 10. Juni. 1999 (10. 06. 99) クレーム1, 3 &DE, 19752952, A &AU, 9919625, A | 1, 3, 4 |
| A | WO, 98/06722, A1 (MERCK PATENT GMBH) 19. Februar 1998 (19. 02. 98) &EP, 920431, A1 &DE, 19632423, A &AU, 9742035, A &CN, 1227560, A &NO, 9900643, A | 1-4 |
| A | WO, 98/17668, A1 (MERCK PATENT GMBH) 30. April 1998 (30. 04. 98) &EP, 934321, A1 &DE, 19644228, A &AU, 9749450, A &BR, 9712652, A &NO, 9901951, A | 1-4 |

